

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 167

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François-Michel LÉVY

Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 1^{er} novembre 1913

LES FORMES VISCÉRALES
DE LA MONONUCLÉOSE
INFECTIEUSE

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE.

(Diplôme d'Etat)

PAR

François-Michel LÉVY

Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 1^{er} novembre 1913

LES FORMES VISCÉRALES
DE LA MONONUCLÉOSE
INFECTIEUSE

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	Laignel-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	MONDOR.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULE		BROCO	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		de GAUDART ..	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
LAROCHE (G.)..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Robert DEBRÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies des Enfants
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A Monsieur le Professeur LEMIERRE,

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Clinique des Maladies infectieuses,
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

A LA MÉMOIRE

de

Monsieur le Professeur HOVELACQUE

Chef des Travaux Anatomiques à la Faculté

et de

Monsieur le Docteur Marcel PINARD

Médecin de l'Hôpital Cochin

A MES MAITRES

Stage hospitalier

- 1931-32 Monsieur le Professeur CARNOT
Monsieur le Professeur CUNÉO
- 1932-33 Monsieur le Docteur L. RAMOND
Monsieur le Professeur Agrégé A. SCHWARTZ

Externat

- 1933-34 Monsieur le Docteur LABEY
- 1934-35 Monsieur le Docteur TINEL
Monsieur le Docteur TZANCK
- 1935-36 Monsieur le Professeur Agrégé R. MOREAU
Monsieur le Professeur Robert DEBRÉ

Internat

- 1937-38 Monsieur le Docteur JACQUELIN
Monsieur le Docteur Marcel PINARD (*in memoriam*)
- 1938-39 Monsieur le Docteur TZANCK
Monsieur le Docteur TINEL
- 1939 Monsieur le Professeur Robert DEBRÉ
Monsieur le Docteur M. LAMY
- 1940 Monsieur le Professeur Agrégé DUVOIR
- 1940-41 Monsieur le Professeur Agrégé R. MOREAU

A Monsieur le Docteur LAYANI

Médecin des Hôpitaux
Chef du Laboratoire Central de l'Hôpital Bichat

A Monsieur le Docteur CIVATTE

Directeur du Musée-Laboratoire de l'Hôpital Saint-Louis

A Monsieur le Docteur DEMANCHE

Chef du Laboratoire Central de l'Hôpital Cochin

A Messieurs les Docteurs J.-C. BLOCH, HEPP,
Julien MARIE, Maurice MAYER, POLLET, SOUPAULT

Médecins, Chirurgiens et Accoucheur des Hôpitaux

Nous disposons aujourd'hui de procédés hématologiques et sérologiques dont l'emploi combiné permet de se prononcer sur le diagnostic de mononucléose infectieuse toutes les fois qu'il est envisagé. La connaissance des formes atypiques de la maladie a largement bénéficié de ce progrès. L'existence, déjà soupçonnée, de formes viscérales peut maintenant être affirmée, et on est frappé de leur variété et de leur polymorphisme.

Dans la première partie de ce travail, nous chercherons à décrire, sous leurs multiples aspects cliniques, les formes de mononucléose infectieuse dans lesquelles les signes d'atteinte viscérale sont au premier plan. Cette étude ne paraît pas dépourvue d'une certaine portée pratique, que nous nous efforcerons de dégager. Nous insisterons surtout sur les faits récents, authentifiés à la fois par l'examen sérologique et par l'examen hématologique, tout en faisant une place aux observations dans lesquelles le diagnostic n'a pu être fondé sur des critères aussi rigoureux. Les faits publiés sont déjà nombreux; souvent la symptomatologie est complexe; aussi la classification essentiellement sémiologique que nous avons adoptée est-elle quelque peu arbitraire. Particulièrement intéressantes sont les formes viscérales pures, qui ne peuvent être reconnues que si l'on a recours aux examens complémentaires. Dans d'autres cas, la détermination viscérale apparaît au cours d'une mononucléose infectieuse typique évoluant sous un des trois

aspects classiques : fièvre ganglionnaire de l'enfance, lymphadénose aiguë bénigne ou mononucléose infectieuse au sens de SPRUNT et EVANS, angine à monocytes ou à cellules lymphoïdes.

Dans la seconde partie, nous tenterons de montrer comment toutes les formes de la maladie, y compris les formes viscérales, s'insèrent dans un cadre auquel les données hématologiques, sérologiques, voire bactériologiques et épidémiologiques, confèrent une indéniable unité : si tous les problèmes pathogéniques ne sont pas résolus, en revanche la place nosologique de la mononucléose infectieuse est aujourd'hui bien établie. C'est celle d'une maladie infectieuse bénigne à agent pathogène spécifique, définie moins par des signes cliniques très variables que par des signes hématologiques et sérologiques dont l'association est caractéristique.

*
**

C'est en partant de l'étude de quatre observations inédites que nous avons entrepris de donner une vue d'ensemble des formes viscérales de la mononucléose infectieuse. Deux de ces observations concernent des malades suivis par notre Maître, le Docteur LAYANI, qui a inspiré ce travail et en a dirigé l'exécution, et auquel nous ne saurions témoigner trop de reconnaissance. Dans l'un de ces cas (obs. VII), particulièrement instructif, les signes abdominaux étaient au premier plan, et plusieurs hypothèses durent être envisagées avant que l'on arrivât au diagnostic de mononucléose infectieuse : exemple frappant des erreurs auxquelles expose une symptomatologie vraiment atypique. Dans l'autre (obs. XVIII), aucune localisation

apparente ne traduit l'évolution de la maladie, le tableau clinique se réduisant à un état fébrile.

A ces observations, la bienveillance de M. le Professeur LEMERRE, que nous avons à cœur de remercier, et l'amitié des Docteurs R. ANDRÉ et J. PAUTRAT, nous ont permis de joindre la relation de deux cas de mononucléose infectieuse à début ictérique (obs. III et IV). Notre gratitude va également à M. le Docteur DEMANCHE, auprès de qui nous avons trouvé aide et conseil.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE I

Formes ictériques, hépatiques, spléniques

I. — L'ICTÈRE AU COURS DE LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE ET LES FORMES ICTÉRIQUES PURES.

L'apparition d'un ictère au cours de l'évolution de la mononucléose infectieuse fut signalée par SNAPPER, RYKENS et TERWEN, puis par BROGSITTER (40, cas II) et par MACKEY et WAKEFIELD. LEHNDORFF (153, p. 841) rapproche des faits rapportés par ces auteurs une observation ancienne de TÜRK.

Depuis CHEVALLIER, on distingue des formes ictériques à début ganglionnaire, des formes à début ictérique et des formes ictériques pures. Lorsque l'adénomégalie

manque, le diagnostic peut être facilité par l'existence d'autres signes, angine notamment. Et on compte légitimement comme formes ictériques pures celles où les manifestations autres que l'ictère, quelles que soient leur nature et la date de leur apparition, sont très discrètes.

Formes à début ganglionnaire.

OBSERVATION I

MACKEY et WAKEFIELD (*résumée*).

Homme de 23 ans. Début le 23 août par fatigue générale, troubles digestifs (nausées). L'entourage note, dès les premiers jours, du gonflement le long des faces latérales du cou. Une douleur légère à la déglutition apparaît. La température s'élève. Le 9 août, subictère des conjonctives. Puis la température tend à s'abaisser, mais des douleurs épigastriques apparaissent. Les urines sont foncées, les selles décolorées. On pense à une cholécystite. Le 12 août, jour de l'admission, la température est à 38°3, le pouls à 80. Ictère assez léger. Traces de grattage sur les membres. Légère angine. Adénomégalie généralisée. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal, la rate est palpable.

Numération globulaire : 15.800 leucocytes dont 91 % de cellules mononucléées. La lame a été examinée par HOUGHTON qui estime que la plupart des éléments sont des lymphocytes pathologiques, mais dépourvus des caractères propres aux cellules rencontrées dans la leucémie aiguë.

La température est normale dès le sixième jour de l'hospitalisation. L'ictère dure environ deux semaines. L'adénomégalie est plus lente à disparaître.

Le malade sort le 29 août, il est revu un mois après. A ce moment, le foie est de volume normal.

OBSERVATION II

MASON (*résumée*).

Homme de 23 ans. Début le 14 octobre 1924 par fièvre, nausées, douleur épigastrique, malaise abdominal surtout après les repas. A l'examen, le 20 octobre, température 38°9, adénomégalie modé-

rée, angine rouge, ictère. La rate atteint juste le rebord costal. Le foie n'est pas palpable. Creux épigastrique sensible à la palpation. Examen de sang : leucocytes : 15.700, cellules mononucléées : 84 %.

Les jours suivants, peu de changement dans l'état du malade. Le foie devient palpable. Les urines contiennent des sels et pigments biliaires, mais les matières ne sont pas décolorées. Guérison en deux semaines. Le 23 janvier 1925, un examen de sang montre que la formule leucocytaire est revenue à la normale.

La seconde observation de MASON est analogue à la précédente. SOMMER (261, discussion) a vu un ictère survenir au décours d'un cas de mononucléose infectieuse.

Il est assez difficile, on le voit, de préciser exactement la date d'apparition de l'ictère par rapport aux autres symptômes. Les troubles digestifs qui l'annoncent sont en général contemporains du début de la maladie; l'ictère apparaît le plus souvent à la fin de la première semaine ou dans le courant de la deuxième, parfois plus tard. Il atteint son acmé en quelques jours. Le foie est modérément augmenté de volume. Il existe des signes de rétention biliaire complète ou incomplète, mais très passagère. Chez un des premiers malades dont le sérum ait été étudié par PAUL et BUNNELL, et qui présentait un ictère, il y avait une bilirubinémie à 6 mgr. 25 par 100 cc. et un index ictérique à 36 (39 dans la seconde observation de MASON). L'évolution est favorable, la rétrocession de l'ictère est rapide, la guérison survient en une quinzaine de jours. Il n'y a pas de séquelles. Toutefois, un malade de NORDENSON (188, cas X) présentait encore de légers troubles après quatre mois. L'hépatosplénomégalie, quand elle existe, est souvent lente à disparaître. Même évolution dans les cas observés par GLANZMANN (106, p. 80) chez des enfants d'une dizaine d'années atteints de « fièvre ganglionnaire ». L'ictère peut également compléter un tableau clinique dont l'angine a été

l'élément essentiel; le subictère est noté dans les observations de CARNOT, WEISSENBACH, BOLTANSKI et WEILL, de LORENTZ, et dans celle de MARCHAL, BARGETON et MAHOUDEAU (au cours d'une rechute). SCHULTZ (232) signale lui aussi la possibilité d'ictère au cours des « angines à cellules lymphoïdes ». Enfin, on trouve parfois de l'urobiline dans les urines, alors qu'il n'existe aucun signe clinique d'atteinte hépatique (GLANZMANN, BECKER).

Formes à début ictérique.

Dans le travail de M^{me} SCHMIDHEINY se trouve rapporté un cas (cas I) d'ictère se déclarant au sixième jour d'un état fébrile (39°-39°5), l'adénomégalie n'apparaissant que plusieurs jours après. Leucocytose basse, à 2.000. Lymphocytes : 90 2/3 % dont 8 2/3 de plasmocytes. Il s'agit donc d'un cas de mononucléose infectieuse à début ictérique.

Les deux observations suivantes peuvent également être rangées dans cette catégorie, le diagnostic ne semblant guère douteux, malgré l'absence de confirmation sérologique.

OBSERVATION III

due à M. le Professeur LEMIERRE.

M^{lle} M..., âgée de 23 ans, domestique, entre dans le service le 9 mars 1936 pour une angine apparue depuis le 6, mais le début de la maladie remonte au 1^{er} mars. Il a été marqué par un malaise général avec courbatures, céphalée frontale et occipitale, symptômes qui devaient durer 5 ou 6 jours. Le médecin pense à une sinusite. Le 2 mars, la malade vomit et accuse une douleur dans l'hypocondre droit. Le 3, on note du subictère des téguments et des conjonctives. Les urines sont très foncées, les matières non décolorées. Les mictions sont douloureuses (sensation de brûlure). Le 6 mars apparaît une vive dysphagie. Il y a des courbatures, mais la température ne s'élève que le 9 (38° le matin, 39°3 l'après-

midi et 39°7 au moment de l'admission à l'Hôpital Claude-Bernard). Des antécédents, retenons une appendicectomie en 1932 et des angines banales fréquentes.

A l'examen, le 10 mars, on n'a pas l'impression d'une atteinte grave de l'état général, malgré la température élevée (39°3 le matin, 39°5 le soir). La dysphagie reste marquée; la céphalée a disparu, mais la malade se plaint d'insomnie. L'ictère est franc et s'accompagne de coloration foncée des urines et de décoloration incomplète des matières. Examen de la gorge : les amygdales sont rouges et légèrement tuméfiées, recouvertes d'un enduit réparti en petits placards confluent, cohérents, mais non adhérents. On palpe de petits ganglions sous-maxillaires, un ganglion axillaire gauche. Pas d'adénomégalie généralisée.

Rien à signaler à l'examen pulmonaire et cardiaque; le pouls est à 120, la tension artérielle à 11-6. Le foie, douloureux, déborde quelque peu le rebord costal. La région splénique est sensible, la rate n'est pas palpable, mais est largement percevable. Les réflexes sont normaux. Les urines ne contiennent ni albumine ni sucre, mais sont riches en pigments biliaires.

Dès le lendemain, 11 mars, la température a baissé (38°9 le matin, 38°5 le soir); le 12, elle est à 38°1, puis 37°8; le 19, elle est normale. La malade est à peu près guérie, lorsque, le 14 mars, elle sort sur sa demande. A noter que plusieurs prélèvements de gorge ont donné des résultats négatifs.

Formule sanguine :

	11 mars	13 mars
Hématies	4.800.000	4.660.000
Leucocytes	16.600	10.600
Polynucléaires-neutrophiles . . .	32	26
Polynucléaires-basophiles	2	0
Moyens mononucléaires	55	60
Grands mononucléaires	8	8
Lymphocytes	3	6

OBSERVATION IV

due aux Docteurs R. ANDRÉ et J. PAUTRAT.

M. B..., 20 ans, entre à l'Hôpital Complémentaire de Toulouse le 24 juillet 1940 pour ictère. Le début de la maladie actuelle remonte à trois jours. M. B... venait de rejoindre son unité après six semai-

nes de convalescence (pour suites de gelure de la jambe gauche survenue en décembre 1939), lorsque, le 21 juillet, apparurent brusquement des frissons avec malaise, asthénie profonde, céphalée. Lorsqu'il se présente à la visite, le 24 juillet, la température est à 40°, et un ictère s'est déclaré, ictère franc, d'intensité moyenne. Les selles ne sont pas décolorées mais les urines sont foncées. Elles contiennent des sels et pigments biliaires et 0 gr. 20 d'albumine par litre. Le pouls est aux environs de 100. Le foie est aisément palpé au creux épigastrique et sensible, mais il ne déborde guère le rebord costal sur la ligne mamelonnaire et il n'est pas dur. On note une légère bouffissure du visage. Le malade est mis en observation pour ictère.

Le lendemain, 25 juillet, apparaît une vive dysphagie prédominant à droite. L'amygdale droite est fortement tuméfiée, recouverte d'un enduit grisâtre, l'amygdale gauche un peu rouge. On remarque une légère fétidité de l'haleine. Il existe un gros ganglion dur et douloureux au contact de l'angle droit du maxillaire inférieur. D'autres ganglions, dont la taille varie de celle d'un pois à celle d'une amande, sont palpés le long du chef claviculaire des sterno-cléido-mastoïdiens droit et gauche. Ils sont fermes, mais non durs; pas de périadénite. La rate n'est pas palpable, mais très largement percutable (sur une aire de 12 cm. sur 8). L'ictère s'éclaircit déjà.

Le 27 juillet, le ganglion rétro-angulo-maxillaire droit diminue de volume, l'adénomégalie cervicale persiste et les ganglions axillaires deviennent nettement perceptibles. L'ictère a disparu presque complètement.

Le 29, l'état général est meilleur; la gorge s'est nettoyée, l'enduit qui recouvrait l'amygdale droite a disparu, découvrant quelques exulcérations. On palpe, des deux côtés, des ganglions inguinaux, gros comme des pois.

Le 2 août, on note une reprise de l'angine, avec, sur les deux amygdales, enduit grisâtre, gagnant la paroi pharyngée.

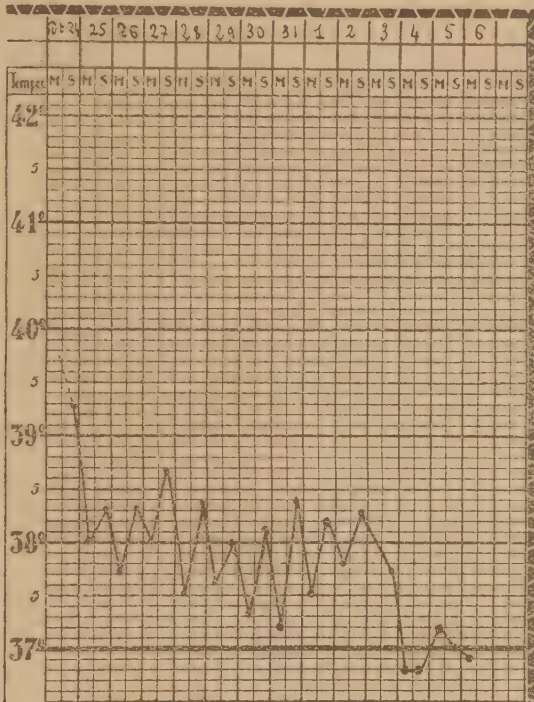
Le 5 août, les ganglions ont diminué de volume, sauf les ganglions inguinaux. Le ganglion rétro-angulo-maxillaire reste gros. L'état de la gorge s'améliore.

Le 6 août, l'enduit amygdalien a presque entièrement disparu. Il existe, à gauche, une ulcération assez profonde. Un prélèvement montre seulement quelques fuso-spirilles.

Examen du sang : le 27 juillet, formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 58 %, éosinophiles 1, myélocytes 2, cellules

mononucléées 39 (16 lymphocytes, 19 monocytes, 4 cellules jeunes, dont 3 lymphoblastes).

Le 29 : hématies : 5.380.000, leucocytes 9.600, polynucléaires neutrophiles 48 %, éosinophiles 1 %, cellules mononucléées 51 (29 lymphocytes et moyens mononucléaires, 22 monocytes).



Retenons de ces deux cas l'ictère infectieux bénin à évolution rapidement favorable, et dont l'apparition précède de peu celle d'une angine. Dans l'observation III, adénomégalie peu importante. Dans l'observation IV, existence de signes d'une atteinte rénale discrète (albuminurie, léger œdème de la face). Le pourcentage de mononucléaires, normal au premier examen, ne s'élève qu'au second et assez

modérément. Mais le fait est fréquent dans la mononucléose infectieuse. Quant à la symptomatologie et à l'évolution clinique, elles sont, l'ictère mis à part, tout à fait typiques (adénomégalie généralisée, allure traînante de l'angine, avec amélioration, puis rechute).

Nous ne reviendrons pas sur les caractères de l'ictère, qui sont les mêmes que dans la forme à début ganglionnaire; la durée semble néanmoins encore plus brève.

Ictère associé à d'autres manifestations viscérales.

Les troubles digestifs sont souvent très marqués pendant la période qui précède l'apparition de l'ictère. Dans certains cas, l'association d'une symptomatologie gastro-intestinale à l'ictère est frappante; le fait est signalé par MAC KINLEY (81) dans cinq cas. Un des malades de GLANZMANN (106, p. 81) présenta un ictère, avec hépatomégalie, succédant à des signes de forme abdominale de mononucléose infectieuse (fièvre, diarrhée, puis constipation, précédant l'apparition d'une adénomégalie inguinale). Des arthralgies survinrent, plus tardives encore que l'ictère.

CATHALA, AUZÉPY et SÉGUIN ont rapporté un cas de « mononucléose infectieuse ictérique et hépatosplénomégalique sur lequel nous reviendrons plus loin. Enfin l'albuminurie, au cours d'une forme ictérique avec signes de rétention biliaire, est notée par GLANZMANN (p. 80). Le même fait se retrouve dans notre observation IV. DAVIDSOHN a rapporté un cas dans lequel, chez un homme de trente-sept ans, l'ictère était un élément d'un tableau clinique grave avec décompensation d'une cardiopathie préexistante, œdème aigu du poumon, hépato-splénomégalie. Les troubles gastro-intestinaux avaient été marqués au début. L'index icté-

rique était à 42. La gravité de l'état général était telle qu'on eut de la peine à accepter le diagnostic de mononucléose infectieuse, malgré les résultats de l'examen hématologique et sérologique : 16.250 leucocytes dont 84 % de cellules mononucléées, parmi lesquelles huit éléments jeunes; agglutination à 1 : 896. L'amélioration fut rapide.

Forme ictérique pure.

Dès 1927, M^{re} SCHMIDHEINY rattachait à la « réaction lymphatique » deux cas d'ictère sans angine nette ni adénomégalie perceptible. Dans l'une de ces observations (cas X), on notait, outre des signes de rétention biliaire (urines foncées, bradycardie relative), de la fièvre et une légère rougeur de la gorge. La rate était palpable. La leucocytose ne dépassa à aucun moment 7.260, le nombre des polynucléaires était de 28 % au premier examen; la lymphocytose fut au maximum de 48 % et la monocytose de 17 %.

Dans le cas XI, subictère avec anorexie et céphalée, puis ictère précédant l'élévation thermique (39°). Hépatomégalie, rate seulement percutable. Présence de streptocoques dans le suc duodénal. Rétrocession rapide de l'ictère. Premier examen de sang le 9 mars (jour de l'élévation thermique, l'ictère ayant atteint son acmé).

	9 mars	10 mars	16 mars	17 mars
	—	—	—	—
Leucocytes.	9.822	9.600	18.511	
Polynucléaires neutrophiles.	50	40	26	15
Monocytes.	4	4	3	1
Lymphocytes.	43	44	64	76
Plasmocytes.	1	1/2	4	5

Un tableau clinique et hématologique analogue apparaît dans deux observations de SPITTULER et TERWEN : prodromes constitués par une sensation de malaise général, de la fièvre pendant deux à trois semaines, puis ictère léger avec sensibilité de la région splénique. Dans le premier cas, 10.600 leucocytes dont 69 lymphocytes et 4 monocytes; dans le second 5.250, dont 6 monocytes et 46 lymphocytes; dans les deux cas, réaction de Paul et Bunnell positive à 1 : 64.

Les faits rapportés par DE VRIES nous rapprochent davantage encore de l'ictère catarrhal.

OBSERVATION V

DE VRIES (*résumée*).

Chez un enfant de dix ans ayant présenté à deux reprises, pendant les dix jours précédents, de la céphalée, des nausées et des douleurs abdominales, apparaît un ictère avec coloration foncée des urines. Matières non décolorées. Rate légèrement augmentée de volume. Foie un peu sensible, débordant de deux travers de doigt le rebord costal. Ni angine, ni adénomégalie, ni fièvre. L'ictère diminue rapidement et a disparu au bout d'une semaine. Il existe encore de l'urobilinurie et on note, à ce moment seulement, un petit ganglion mobile dans la fosse sus-claviculaire gauche. Quelques jours après sont perçus de petits ganglions sous-maxillaires.

Hématologiquement, leucopénie (jusqu'à 1.720); prédominance de lymphocytes — dont certains pathologiques.

Réaction de Paul et Bunnell positive à 1 : 128.

L'observation II du même auteur est analogue, à part l'existence d'une légère angine ne durant que deux jours. On trouve ici encore de la leucopénie, une déviation de la formule d'Arneth vers la gauche, une mononucléose élevée (84 % au premier examen), une réaction de Paul et Bunnell positive à 1 : 128.

Dans un troisième cas, manque la confirmation sérologique, et on ne peut affirmer sans réserves qu'il s'agissait bien de mononucléose infectieuse. Le diagnostic est par contre hors de toute contestation dans les deux premières observations, et il est permis de se demander avec DE VRIES si, parmi les ictères catarrhaux dont aucune recherche n'a pu jusqu'ici déterminer l'étiologie, il n'en est pas qui traduisent l'évolution d'une mononucléose infectieuse, même en l'absence des autres signes de la maladie. La question peut également se poser pour des ictères accompagnés de fièvre, semblables à ceux qui, comme nous l'avons vu, peuvent précéder l'apparition d'une angine ou d'adénomégalias, symptomatiques de l'affection. Jusqu'ici les examens faits dans ce but n'ont pas donné de résultats probants. SOHIER, PARNET et BERNIER, DEMANCHE, indiquent que la réaction de Paul et Bunnell est négative au cours des ictères. Pour notre part, nous avons observé récemment deux cas d'ictère catarrhal avec leucopénie et lymphocytose relative, formule fréquente dans l'ictère catarrhal d'après NAEGELI. L'examen sérologique montrait une augmentation du taux des agglutinines pour les hématies de mouton, sans que les malades aient subi récemment d'injection de sérum de cheval (l'un d'eux en avait reçu deux ans auparavant). Mais l'épreuve d'identification des agglutinines montrait qu'elles n'étaient pas du type rencontré dans la mononucléose infectieuse : il faut donc conclure avec M. DEMANCHE que la réaction était négative. C'est en utilisant un matériel moins restreint qu'on pourra peut-être déceler à nouveau des cas analogues à ceux de DE VRIES.

II. — LES FORMES HÉPATIQUES ET HÉPATO-SPLÉNIQUES.

L'hépatomégalie dans la mononucléose infectieuse. — L'augmentation de volume du foie est signalée comme fréquente dans les premières descriptions de la fièvre ganglionnaire de l'enfance. PFEIFFER et surtout PARK WEST y insistent. Ce n'est que plus tard qu'il fut nettement établi que la splénomégalie est beaucoup moins souvent absente. Cependant une hépatomégalie parfois importante a été retrouvée dans une partie des cas par la plupart de ceux qui ont observé des épidémies de fièvre ganglionnaire (GUTHRIE et PESSÉL, GLANZMANN). Elle est assez fréquente chez l'enfant et chez le nourrisson (SPRUNT, CL. DAVIS, FEER), mais il s'agit d'un signe banal.

Dans les cas aussi où l'angine est le signe essentiel, l'hépatomégalie existe assez souvent (BAADER, ANDERSON, HARTWICH, HATZIEGANU et GOIA, SCHWENKENBECHER), en particulier chez l'enfant (DEUSSING, SIEVERS). Elle est également notée par la plupart des auteurs qui ont étudié des cas de mononucléose infectieuse au sens de SPRUNT et EVANS (lymphadénose aiguë bénigne). BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN ont trouvé le foie augmenté de volume dans 16 % de leurs cas; COTTRELL plusieurs fois, LONGCOPE une seule.

Comme l'indique BROGSITTER, l'hépatomégalie et la splénomégalie peuvent être des signes d'apparition précoce, contemporaine de la période prodromique.

Formes hépatiques. --- Comme nous l'avons vu, l'hépatomégalie occupe une place parfois importante dans la symptomatologie des formes ictériques. Il en est de même dans les formes digestives : nous aurons l'occasion de l'indiquer plus loin. Dans de rares cas, le volume du foie est l'élément de beaucoup le plus frappant du tableau cli-

nique. Il en est ainsi dans deux observations de GLANZMANN; le diagnostic de syphilis viscérale aurait pu être envisagé.

OBSERVATION VI

GLANZMANN, p. 82 (*résumée*).

Chez un garçon de deux ans, on a remarqué, depuis plusieurs jours, une modification de l'aspect du ventre. Il n'y a pas de fièvre. A l'examen, on note une forte voussure de la région ombilicale. Elle est due au foie, qui atteint l'ombilic. La rate est légèrement augmentée de volume. Pas d'adénomégalie perceptible. Présence d'urobilinogène dans les urines. Examen de sang : éléments mononucléés 78 %, puis 50 et enfin 63 %, éosinophiles 8 %, puis 10 et enfin 13 %. Pas d'œufs d'*ascaris* dans les selles.

Dans une observation analogue, chez une fille de deux ans et huit mois, la maladie était moins bien supportée (anorexie, fatigue, somnolence). Le diagnostic était facilité par l'existence d'une conjonctivite folliculaire gauche. Puis apparut un épisode fébrile avec diarrhée et légère bronchite. La mononucléose atteignit 87 %.

Chez un nourrisson de neuf mois, CORNELIA DE LANGE a vu, quelques jours après une pneumonie grippale, survenir une adénomégalie généralisée discrète avec fièvre et gros foie. A l'examen de sang, 41.250 leucocytes, dont 84 % de lymphocytes et 1 % de cellules de Türk. L'auteur compare cette « réaction lymphatique » avec celle qui peut se rencontrer dans la typhoïde, et pense que l'hépatomégalie est d'origine cardiaque, dépendant indirectement de la localisation pulmonaire. Cette observation a été souvent reproduite et commentée; il est tentant d'attribuer à une mononucléose infectieuse l'ensemble de la symptomatologie qui

a suivi la pneumonie grippale, et peut-être même l'épisode initial, qui a son équivalent, comme nous le verrons, dans certains faits rapportés par FEER. Mais il est naturellement impossible de se prononcer.

Difficile est également l'interprétation du cas de CREAGH : un homme de trente-deux ans présente de la fièvre, puis de la céphalée et de la constipation. La gorge est un peu rouge dans les premiers jours. Puis le foie augmente de volume, se développant surtout vers le haut; l'épaule droite est douloureuse. Enfin la température tombe en lysis et une adénomégalie généralisée apparaît le dix-huitième jour de la maladie seulement. L'examen du sang montre jusqu'à 31.000 leucocytes, dont près de 90 % de cellules mononucléées. L'existence de dysenterie amibienne dans les antécédents, le fait que l'amélioration a été précédée d'un traitement émétinien empêchent d'affirmer que l'hépatomégalie est bien ici en rapport avec la mononucléose infectieuse.

Formes hépato-spléniques. Dans quelques cas, la symptomatologie est dominée par une splénomégalie et une hépatomégalie, l'une et l'autre importantes, entre lesquelles il est naturel d'établir une corrélation.

Au cours de l'épidémie de Berne, suivie par GLANZMANN, on trouvait chez quelques enfants une hépatomégalie nette, une splénomégalie considérable (rate débordant de 3 ou 4 travers de doigt le rebord costal), de la fièvre, quelques troubles digestifs et dans un cas des signes de bronchite, dans un autre, un léger exanthème. Une adénomégalie généralisée discrète permettait le diagnostic, aisément soupçonné en milieu épidémique, et confirmé par l'examen du sang (pp. 68 et 72). On peut rapprocher de ces observations

celle de CATHALA, AUZÉPY et SÉGUIN : chez un enfant de six ans, hépatosplénomégalie avec subictère, petits ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux, légère anémie, mononucléose modérée, avec beaucoup de cellules jeunes. On put éliminer tous les diagnostics d'abord envisagés : typhoïde, fièvre ondulante, leucémie aiguë, kala-azar, maladie hémolytique, maladie de Hanot. L'évolution fut favorable, mais la rétrocession de l'hépatosplénomégalie très lente.

Signalons le cas de TRÉMOLIÈRES, LEREBoullet et DUBET : chez une femme de trente-trois ans apparaît une simple angine érythémateuse. Mais la fièvre est persistante et l'état général atteint. Le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal, la rate est aisément palpable. Nul ictère; les épreuves fonctionnelles ne font apparaître aucun signe d'insuffisance hépatique. L'examen hématologique, puis sérologique ne permirent aucun doute sur le diagnostic. Le myélogramme était normal, une forte monocytose mise à part. A noter que la maladie était survenue en mars 1939, lors d'une petite épidémie.

L'hépatosplénomégalie était importante et il y avait du subictère chez une malade de SUCHER et SCHWARZ qui présentait également d'autres manifestations viscérales (voir p. 65).

III. — LES FORMES SPLÉNIQUES ET HÉMORRAGIQUES.

Formes spléniques. — On sait que la splénomégalie est un des signes habituels de la mononucléose infectieuse; il est vraisemblable qu'elle fait rarement défaut, et elle est perceptible à l'examen dans au moins la moitié des cas, quel que soit l'aspect clinique. La seule observation où l'on puisse assurer qu'elle manquait est celle de JACKSON et SCHMIDT, la maladie étant survenue chez un ératé. Il

arrive que la rate soit largement palpable, notamment chez l'enfant; nous avons vu qu'une hépatomégalie importante peut alors s'y associer. La région splénique est parfois douloureuse à l'examen et même spontanément. LONGCOPE a vu une fois la splénomégalie être très importante. HIRSCHFELD note le même fait dans deux cas : l'un chez un adulte jeune, la mononucléose étant à 90 %, l'autre chez un enfant de 11 ans qui présentait également une stomatite aphtheuse. GLANZMANN a pu faire le diagnostic de « fièvre ganglionnaire » chez deux malades de dix-sept et six ans, présentant un état fébrile, avec comme seul signe à l'examen une rate débordant de deux ou trois travers de doigt le rebord costal. La formule leucocytaire, dans le premier cas, n'est pas très convaincante (15.000 leucocytes, éléments mononucléés 35 %).

ODDO a rapporté une observation avec très grosse rate et angine pseudo-membraneuse. L'adénomégalie était peu marquée, l'état général grave. Une hémoculture fut positive (entérocoque). La sœur de la malade avait présenté une forme légère de la maladie, avec comme seul signe une angine; la formule sanguine était typique. Splénomégalie remarquable également chez un malade de SIGOX, âgé de trente-deux ans; on put faire une ponction splénique. L'angine, les adénomégalies étaient peu marquées; des accidents pulmonaires et des arthralgies survinrent au cours de l'évolution. Dans un cas de PENATI (198, cas II), la rate était perceptible à partir de la huitième côte et débordait de 3 à 4 travers de doigt le rebord costal. Il est à noter que le même sujet, âgé de vingt-neuf ans, présenta une légère gingivorrhagie. Comme autres signes cliniques, il y avait une angine rouge et de petits ganglions rétro-maxillaires.

Chez un adulte suivi par LE BOURDELLES, on trouva la splénomégalie, qui fut lente à disparaître, à la suite d'un léger épisode fébrile avec rhinopharyngite sans adénomégalie. Le diagnostic fut confirmé par l'examen sérologique.

Une curieuse observation de rupture spontanée de la rate survenue très vraisemblablement au cours d'une mononucléose infectieuse et traitée chirurgicalement, est rapportée par FRIESLEBEN : après un épisode fébrile avec légère angine, survient une céphalée assez vive. Puis, au neuvième jour de la maladie, apparaît une violente douleur abdominale, le malade vomit, le pouls est accéléré. Un médecin note l'existence d'une tuméfaction au-dessous du rebord costal gauche, qui n'est pas retrouvée par la suite. L'intervention montre qu'il s'agit bien d'une rupture de la rate, et on pense à une leucémie. Examen de sang : leucocytes 10.000; polynucléaires 46,7 %; éosinophiles 3,7; cellules de Türk 0,67; lymphocytes 33,3 % (la plupart de petite taille); grands mononucléaires et formes de transition 15 %. La guérison fut rapide. Le malade fut revu deux ans et demi après l'intervention. La formule leucocytaire était revenue à la normale.

Formes hémorragiques. — L'absence d'hémorragie dans la mononucléose infectieuse est un des éléments cliniques le plus souvent retenus contre le diagnostic de leucémie aiguë, lorsqu'on est amené à l'envisager. Cependant, une tendance hémorragique légère peut se rencontrer dans quelques cas et constitue parfois une cause d'erreur.

Buy a rapporté une observation d'« angine à monocytes à forme hémorragique » ayant évolué en cinq stades : amygdalite hémorragique, rhino-pharyngite avec légères épistaxis, angine plus intense et érythème fugace, nouvelle

localisation amygdalienne avec saignement des gencives, enfin épisode d'allure grave, avec hyperpyrexie, mais rapidement résolutif.

L'existence de pétéchiies sur la muqueuse buccale, palatine et pharyngée est signalée par COTTRELL, DOWNEY et MAC KINLEY (81, cas III), M^{me} SCHMIDHEINY (229, cas II), MAC LEAN (168, cas I). MAC KINLEY (81) a été ainsi amené à conclure une fois à une leucémie aiguë. Une légère tendance hémorragique de l'angine est indiquée par plusieurs auteurs, notamment LEMIERRE, BALMES et M^{me} LABRAQUE-BORNAVE, GILBERT-DREYFUS. Il existe parfois de légères hémorragies gingivales : aux cas cités plus haut de BUY et de PENATI (avec grosse splénomégalie), ajoutons ceux de W. SMITH et de GLANZMANN (106, p. 111); dans ce dernier, la gingivorragie survient au cours de l'évolution d'une stomatite qui aurait pu passer pour scorbutique.

L'épistaxis n'est pas exceptionnelle. Elle est signalée par TIDY et DANIEL (261), COTTRELL, GOODING, MILLS (259), BROUSSES et FAURE, ROUX (216, p. 21), etc... TIDY (260) indique qu'elle peut précéder l'apparition des ganglions et constituer un des signes de la période prodromique. Citons encore les cas de ROSENTHAL et WENKEBACH (dans une observation où le diagnostic fut confirmé par la réaction d'agglutination) et de M^{me} STAVRE-BEAUGHON (dans un cas cliniquement et hématologiquement typique, mais avec sérodiagnostic négatif).

Des hémorragies rectales sont signalées par TIDY et par ISRAELS (cas II). Chez un nourrisson de un an qui toussait, GLANZMANN a relevé l'existence de crachats muco-sanglants, mais il semble difficile de parler d'hémoptysie. Expectoration hémoptoïque également dans le cas VI d'OTTO. Des hématuries sont parfois rencontrées; nous re-

viendrons sur ces faits à propos des complications rénales et pulmonaires.

Des éruptions purpuriques ont été vues par DOWNEY et MAC KINLEY, KOENIGSBERGER, LEWIN. Mais les observations les plus intéressantes sont celles où il s'agit de purpura thrombopénique hémorragique. Dans celles de MINOT, le diagnostic n'est pas confirmé par l'examen sérologique.

Dans le cas de BERNSTEIN (30), le purpura s'accompagnait de fièvre et d'épistaxis. La rate était palpable. Le nombre des plaquettes était de 70.000. La réaction de Paul et Bunnell était positive, de même que la réaction de Wassermann. L'auteur n'ose éliminer l'hypothèse d'une coïncidence entre le purpura et la mononucléose infectieuse.

Chez le malade de FREDERIKSEN existaient des adénomégalies. Le foie était augmenté de volume. L'examen de sang montrait une leucocytose à 15.640 : lymphocytes 69,5 %, monocytes 5 %. La réaction d'agglutination était positive à 1 : 1.024.

Dans aucune autre observation, nous ne trouvons mentionnée de diminution du nombre des plaquettes ou de trouble de la crase sanguine.

CHAPITRE II

Formes digestives

I. — LA SYMPTOMATOLOGIE DIGESTIVE AU COURS DE LA MONO-NUCLÉOSE INFECTIEUSE.

Les premières descriptions de la fièvre ganglionnaire, et singulièrement celles de PFEIFFER, de PARK WEST, de WILLIAMS, mentionnent les troubles digestifs comme un élément fréquent du tableau clinique. PFEIFFER insiste sur les douleurs abdominales siégeant le plus souvent entre ombilic et symphyse. Il indique que la constipation est habituelle. PARK WEST a fait les mêmes constatations dans les trois quarts environ des cas qu'il a étudiés; il signale que la diarrhée peut se rencontrer surtout dans les formes légères; ailleurs, elle succède à la constipation du début et annonce la convalescence. La langue est souvent chargée, mais reste généralement humide; PARK WEST, comme plus tard HAAS, KORSAKOFF, GOODING, a souvent pu palper les ganglions mésentériques. PFEIFFER en avait déjà soupçonné l'hypertrophie. Dans les études récentes, les troubles digestifs ont généralement paru plus inconstants. BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, dans leur travail sur « La fièvre gan-

glionnaire (mononucléose infectieuse) », en apprécient ainsi la fréquence (pour leurs cas) : douleurs abdominales : 18 %, nausées : 21 %, vomissements : 12 %, sensibilité à la palpation abdominale : 4 %. CHEVALLIER a trouvé plusieurs fois des symptômes abdominaux chez ses malades. MAC KINLEY indique la proportion de 16 %. D'une manière générale, de tels symptômes occupent une place particulièrement importante dans la mononucléose infectieuse de l'enfant, sous son aspect de « fièvre ganglionnaire ». Nous ne reviendrons pas sur les troubles digestifs qui précèdent ou accompagnent l'évolution des formes ictériques et hépatiques.

Un intérêt particulier s'attache aux troubles digestifs, lorsque, sans être nécessairement très marqués, ils sont les premiers en date; il en est ainsi notamment dans des cas de LONGCOPE, avec douleur abdominale, vomissements, constipation (cas VIII), de BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, d'ISRAELS, avec douleur dans l'hypocondre gauche (cas III). Chez un malade de GOUNELLE et FOLLIN qui a présenté selon eux une mononucléose infectieuse, malgré une réaction sérologique négative, les troubles digestifs avaient été les premiers en date avec la fièvre. De tels faits ne sont assurément pas rares. A un degré de plus, on peut vraiment parler de « formes viscérales », les signes digestifs constituant l'essentiel de la symptomatologie ou étant de telle nature que la question d'une intervention chirurgicale se pose.

II. — FORMES INTESTINALES ET GASTRO-INTESTINALES.

Chez l'adulte, l'apparition, parmi des signes d'infection générale plus ou moins sévère, de symptômes semblant traduire une localisation digestive, prête naturellement à

de multiples erreurs, et le diagnostic dans ces circonstances ne peut guère être orienté que par les résultats de l'examen hématologique. Il en fut ainsi dans l'observation suivante, que nous croyons pouvoir ranger ici, bien que le tableau clinique en ait été un peu complexe et que l'hypothèse d'une appendicite ait été formulée dans les premiers jours.

OBSERVATION VII

due à M. le Docteur LAYANI.

Le 5 avril 1940, nous sommes appelé auprès de M. P..., ingénieur, âgé de 48 ans, qui se plaint de douleurs abdominales accompagnées de fièvre.

Le début de la maladie a été brusque, marqué, l'avant-veille, 3 avril, par un malaise intense, des frissons répétés et une élévation thermique à 40°. Peu après apparurent des douleurs à type de coliques et de la diarrhée. Il n'y eut ni dysphagie, ni point de côté, ni arthralgies.

M. P..., habituellement bien portant, présente néanmoins, depuis plus de vingt ans, des troubles digestifs d'origine colitique, épreintes douloureuses, selles pâteuses. L'extrême ténacité de ces symptômes a conduit à faire pratiquer des examens parasitologiques et radiologiques, qui n'ont rien montré d'anormal. Le malade insiste de lui-même sur cette colite à laquelle il tend à rapporter les incidents actuels. La fièvre et la diarrhée continuent d'être marquées, il y a huit selles dans la nuit. Peu de signes à l'examen : météorisme abdominal notable, douleur provoquée assez vive le long du cadre colique. Il n'y a pas de contracture. Les fosses lombaires sont souples et non douloureuses. La rate ne semble pas augmentée de volume. Le foie déborde légèrement le rebord costal. La langue est blanche, l'aspect de la gorge normal. Il n'existe aucune adénomégalie cervicale, axillaire ou inguinale. Les urines sont peu abondantes et foncées. Elles ne contiennent pas d'albumine. L'examen cyto-bactériologique devait être négatif.

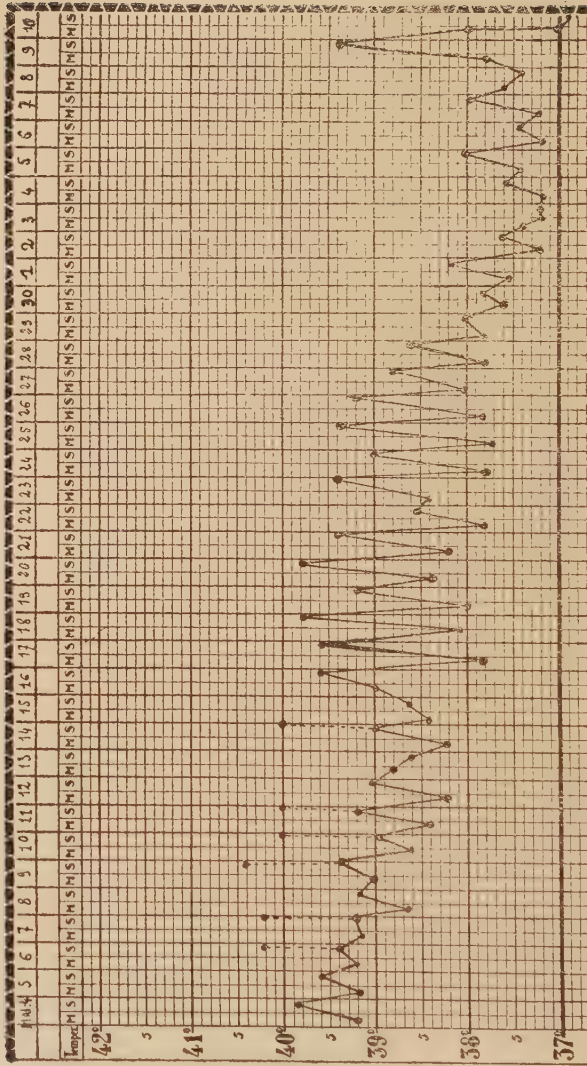
Tout porte donc à rendre vraisemblable le diagnostic de poussée aiguë sur colite ancienne. Cependant l'état du malade ne s'amé-

liore pas les jours suivants. Une céphalée vive, tenace, apparaît le 6 avril. L'anorexie est complète. La diarrhée persiste : 8 à 10 selles liquides par jour. Le météorisme abdominal s'accroît. La température tend à devenir oscillante : de grosses poussées thermiques surviennent la nuit, précédées de frissons, suivies de sueurs profuses. Le foie paraît gros. Malgré l'absence de toute défense musculaire de la fosse iliaque droite à des examens répétés, l'hypothèse d'appendicite à forme asthénique avec atteinte hépatique ne peut être rejetée. C'est pourquoi l'on demande pour la première fois, le 9 avril, un examen de sang. En même temps, on pratique une hémoculture. Enfin l'atteinte hépatique se trouve confirmée par la présence d'urobilinane dans les urines.

Le 10 avril, la symptomatologie ne s'est guère modifiée, et au cours d'une consultation avec le Docteur MONIER-VINARD, l'examen ne montre qu'un élément nouveau : l'importance prise par l'hépatomégalie. La limite supérieure du foie passe, en avant, par le 3^e, en arrière par le 4^e espace intercostal. Le bord inférieur est palpable à deux travers du doigt au-dessous du rebord costal. La rate est perceptible sur deux travers de doigt. Il n'y a pas de subictère. Devant les résultats de la numération globulaire et de la formule leucocytaire (6.200 leucocytes, polynucléaires neutrophiles 52 %), on ne pense plus guère à l'appendicite. L'hémoculture de la veille n'a pas poussé. On tend donc à revenir au diagnostic de colite aiguë, qui continue d'inspirer la conduite thérapeutique.

Cependant, si les troubles digestifs s'atténuent peu à peu, à partir du 11 avril, le météorisme persistant néanmoins, en revanche la température prend nettement le type pseudo-palustre, faisant, malgré l'hémoculture demeurée négative, penser à un état septicémique, peut-être une mélitococcie. Le séro-diagnostic demandé le 11 avril est négatif pour les bacilles typhique et para-typhique. Le malade qui, prostré, se plaint cependant d'une céphalée violente, prend, le 15 avril, un cachet d'antipyrine, médication qu'il utilisait parfois et avait toujours bien tolérée jusqu'alors. Deux heures après apparaît une éruption urticarienne généralisée, qui devait durer 24 heures, et à 17 heures, la température monte à 40°6. Un nouvel examen de sang ne montre pas d'augmentation des éosinophiles (1 %). Mais la leucocytose s'est élevée à 21.400, dont 76 % d'éléments mononucléés. Le lendemain 16 avril, chiffre presque identique.

C'est en possession de ces résultats que l'on réexamine, le 17 avril, M. P..., au cours d'une consultation avec le Professeur LEMIERRE.



Le foie, tout en restant gros, a diminué de volume et le bord supérieur n'atteint plus en arrière que le 5^e espace intercostal. Les urines sont un peu plus abondantes (800 cc. par jour) et plus claires. La rate n'a pas augmenté de volume, la gorge est parfaitement normale, on ne constate pas la moindre adénomégalie. A la base droite, on trouve, outre une submatité difficile à interpréter, en raison du volume du foie, des râles humides peu nombreux, apparaissant à l'inspiration profonde et à la toux. Ce foyer devait se résorber en 5 à 6 jours, sans avoir donné lieu à d'autre manifestation fonctionnelle qu'une toux un peu douloureuse. Tout en envisageant une mononucléose infectieuse dont manquent tous les signes classiques, on ne peut rejeter l'hypothèse d'une leucémie aiguë, malgré le degré modéré de l'hyperleucocytose.

Dans la semaine qui suit, l'affection conserve les mêmes caractères : courbe thermique désarticulée, violents accès nocturnes, précédés de frissons généralisés, suivis de sueurs abondantes. La céphalée est devenue, avec la fièvre, l'élément dominant du tableau classique. L'amaigrissement est prononcé, l'anorexie absolue. On ne note toujours ni éruption, ni adénomégalie. Un nouveau séro-diagnostic est négatif le 16 avril, de même que l'intra-dermo-réaction de Burnet.

Le 23 avril, nous voyons le malade avec le Docteur TZANCK. Mais ni l'examen clinique ni l'étude des lames de sang ne permettent de se prononcer avec certitude en faveur de la leucémie aiguë ou de la mononucléose infectieuse. Le lendemain 24 avril, la réponse du laboratoire (Docteur DEMANCHE) apportait la solution du problème : réaction d'agglutination de Paul et Bunnell fortement positive : 640 unités.

Pendant plusieurs jours, la maladie continuera de s'accompagner d'une fièvre pseudo-palustre; cependant, les accès vont en diminuant d'importance et il arrive qu'une nuit passe sans qu'il s'en produise.

Les troubles digestifs tendent à disparaître, la langue est moins saburrale. La diurèse devient plus abondante. Cependant, une toux sèche, persistante, apparaît vers le 28 avril et il existe de nouveaux signes en foyer : submatité à la partie moyenne du champ pulmonaire gauche en arrière, avec diminution du murmure vésiculaire et quelques sous-crépitations. Il n'y a aucune expectoration.

A partir du 29 avril, la température s'abaisse, les sueurs nocturnes sont moins abondantes. Le foyer pulmonaire persiste, ses limites variant d'un jour à l'autre jusque vers le 5 mai. Des crochets à 38°, 38°5 s'observent encore le 5 et le 7 mai.

TABLEAU DES EXAMENS

	9 avril 1940	11 avril	15 avril	16 avril
Hémoglobine	75 %		80 %	68 %
Globules rouges	4.350.000		4.400.000	4.300.000
Valeur globulaire	0,86		0,90	0,79
Globules blancs	6.200		21.400	20.000
Polynucléaires neutrophiles ..	52		22	21
— éosinophiles ..	1		1	1
— basophiles	1		1	0
Lymphocytes	41		68	72
Monocytes	5		8	6
Moyens mononucléaires				
Grands mononucléaires				
Urobilinurie	Traces			
Pigments biliaires dans les urines	Néant			
Hémoculture après six jours d'étuve	Négative			
Sérodiagnostic typhique et paratyphique		Négatif		Négatif
Sérodiagnostic de la méliococcie				
Réaction d'agglutination de PAUL et BUNNELL :				
Sérum seul				
Sérum + rein de cobaye ..				
Sérum + glob. de bœuf ..				
Intradermoréaction à la mélitine				Négative

Lymphocytes normaux assez rares sur les premières lames; beaucoup d'éléments « monocytoides », à cytoplasme peu coloré et vacuolisé, à noyau plus ou moins excen-

COMPLÉMENTAIRES

17 avril	20 avril	29 avril	8 mai	6 juin	23 novembre
75 % 4.240.000 0,88 14.000 38 1 1 55 5	77 % 4.280.000 0,89 15.800 41 3 0 9 5 25 17	66 % 4.100.000 0,82 11.600 55 7 0 15 11 6 6	65 % 4.000.000 0,81 7.000 43 20 1 10 2 22 2	56,5 3 0,5 13 10 17	
	Négatif				
	22222.21100 22222.21100 110.00.00000 Positive : 640 unités			22222.10000 22211.00000 00000.00000 Positive : 160 unités	Négative

trique, peu coloré; la structure chromatinienne est peu distincte. Rares lymphocytes à cytoplasme fortement basophile. Plaques réticulées nombreuses aux premiers examens.

La nuit du 9 au 10 mai, survient encore un violent accès semblable à ceux de la période d'état, avec réapparition de la céphalée, du météorisme abdominal. Cet accès devait être le dernier. La température descendit au-dessous de 37° le 10 au matin, cependant que disparaissaient tous les symptômes qui avaient accompagné la poussée fébrile. La convalescence fut longue. L'amaigrissement, l'asthénie persistèrent pendant plusieurs semaines.

Il convient de signaler que l'intolérance médicamenteuse qui se produisit le 15 avril après ingestion d'antipyrine, s'est manifestée également pour d'autres produits utilisés en raison de la céphalée violente et persistante : pyramidon, quinine furent essayés qui déclenchaient toujours l'apparition d'urticaire. Les injections d'extrait hépatique pratiquées quelques jours plus tard aux cuisses déterminèrent l'apparition de larges placards érythémateux, infiltrés, très prurigineux, s'étendant vers les fesses et vers la partie inférieure des cuisses. Ils se résorbèrent progressivement à la fin de la maladie, sans avoir jamais paru être de nature microbienne et devoir aboutir à la fluctuation.

L'éosinophilie sanguine, basse le 15 avril, monta par la suite jusqu'à 20 %; sans doute l'administration d'extrait hépatique et les phénomènes d'intolérance ont-ils joué un rôle dans cette augmentation, bien que l'apparition d'une forte éosinophilie à la convalescence de la mononucléose infectieuse ait été signalée par quelques auteurs.

Les principaux symptômes furent donc ici les troubles digestifs, la température oscillante, et, à l'examen, l'augmentation de volume du foie. En l'absence des signes classiques de la mononucléose infectieuse, adénomégalias, angine, splénomégalie, le diagnostic, suggéré par les résultats de l'examen hématologique, ne put être affirmé que grâce à la réaction de Paul et Bunnell. Ainsi fut-il possible de prévoir, malgré l'allure sévère de la maladie, l'évolution favorable. La petite rechute qui survint immédiatement avant la guérison définitive est intéressante à noter; les rechutes sont d'observation courante au cours de la mononucléose infectieuse.

Dans de tels cas, l'appendicite une fois éliminée, on pense naturellement tout d'abord à la fièvre typhoïde, aux brucelloses, voire à une septicémie à pyogènes ou à une suppuration profonde. L'examen hématologique ne dissipe d'ailleurs pas toujours tous les doutes, et seul le résultat de la réaction d'agglutination de Paul et Bunnell permet de décider s'il s'agit d'une leucémie aiguë ou d'une mononucléose infectieuse. La possibilité de telles erreurs est d'ailleurs moins le fait des troubles digestifs que des signes d'infection générale. Nous aurons lieu d'examiner en détail les problèmes posés par des cas comparables au nôtre, à l'intensité des signes abdominaux près. Une observation assez analogue a été rapportée par M^{me} SCHMIDHEINY (229, cas VI). WEBER et BODE ont vu un homme de 39 ans présenter comme seuls signes de mononucléose infectieuse de la fatigue générale, une température modérément élevée et une sensation tenace et pénible de pesanteur épigastrique : leucocytes à 9.700 (lymphocytes 83 %, monocytes 5 %), puis à 10.850 (lymphocytes 82 %, monocytes 4 %).

Chez l'enfant. — Il n'est pas rare chez l'enfant que se produisent au cours de la mononucléose infectieuse des coliques d'un type un peu particulier : siège dans la région ombilicale, brièveté (une ou deux minutes), intermittence (intervalles toujours de beaucoup plus longue durée que la crise douloureuse). Les caractères sont cliniquement peu différents de ceux des « coliques ombilicales » attribuées par certains à un trouble vaso-moteur. L'existence d'une adénomégalie, même minime, d'hépto ou de splénomégalie, sont les principaux éléments du diagnostic. Mais il arrive que tout se réduise aux troubles digestifs et à la fièvre. La guérison est rapide. Des rechutes peuvent être notées.

OBSERVATION VIII

GLANZMANN (*résumée*).

Un garçon de six ans présente, pendant trois jours, une température aux environs de 38°5 avec une sensation de malaise général et des douleurs dans la région ombilicale. Puis les caractères de celles-ci se précisent, des coliques apparaissent et se répètent jour et nuit. Aucun autre signe clinique de mononucléose infectieuse si ce n'est une conjonctivite. Mononucléose à 49 %. La sœur du malade (huit ans) présente, quelques jours après, les mêmes symptômes, sans fièvre, mais avec une mononucléose à 56 % et une conjonctivite granuleuse gauche.

Il est un aspect de la fièvre ganglionnaire signalé par PFEIFFER qui n'a guère été retrouvé depuis sa description : c'est la forme dite subaiguë mésentérique. Elle est caractérisée par des douleurs abdominales tenaces, une diarrhée modérée, avec selles verdâtres ou grisâtres, une fièvre légère, une adénomégalie cervicale. Le foie, la rate sont augmentés de volume. Il existe des signes d'épanchement péritonéal, attribué à l'irritation par les ganglions mésentériques. On note enfin une albuminurie peu importante. L'évolution est favorable, mais traînante. Le diagnostic avec la péritonite tuberculeuse peut être délicat. Seul GLANZMANN (106, p. 76) a rencontré un cas semblable, avec quelques nuances particulières du reste : température élevée, vomissements, anorexie, épistaxis, taches rouge sombre sur la face, météorisme abdominal, conjonctivite granuleuse. La cuti-réaction était négative. L'évolution se prolongea six mois; l'adénomégalie, la splénomégalie durèrent des années. Il n'est pas certain que cette observation doive être rattachée à la mononucléose infectieuse, la leucocytose était de 10.000, la mononucléose de 80 %, mais les petits lymphocytes dominaient et ne semblaient anormaux que par la basophilie de leur cytoplasma.

Chez le nourrisson. — Au-dessous d'un an, la mononucléose infectieuse se voit assez rarement. Les signes de gastro-entérite sont fréquents. Parfois ils constituent à peu près toute la symptomatologie. En l'absence d'adénomégalie, une conjonctivite, une stomatite sont parfois constatées et orientent le diagnostic, qui n'est en fait guère posé qu'en milieu épidémique.

OBSERVATION IX

GLANZMANN (résumée).

Enfant de six mois. Pendant deux jours, fièvre (38°5), vomissements, diarrhée. Selles verdâtres non sanglantes. Au quatrième jour, apparition de ganglions douloureux, de la taille d'un noyau de cerise, à la nuque, derrière les mastoïdes et aussi dans les régions axillaires et inguinales.

Le pôle inférieur de la rate est palpable. On pense à une entérocélite dysentérique, mais l'examen de sang montre une mononucléose à 95 % : 20 grands lymphocytes, 9 cellules plasmocytoides, prédominance des petits lymphocytes.

III. — FORMES POUVANT FAIRE PENSER A L'APPENDICITE.

Lorsque les signes digestifs sont isolés, comme il arrive surtout au début de la maladie, et, plus rarement, pendant toute sa durée, et que la douleur abdominale prédomine dans la fosse iliaque droite, le diagnostic d'appendicite peut être envisagé, surtout s'il existe des vomissements. La fièvre ne saurait être un élément différentiel. Le caractère particulier des coliques ne se dégage pas toujours nettement. Cependant le pouls n'est pas très accéléré. L'aspect général n'indique guère l'urgence d'une intervention. Parfois, à défaut d'adénomégalie, une légère angine, une augmenta-

tion de volume du foie et de la rate peuvent attirer l'attention. Surtout, il est rare que la douleur provoquée dans la fosse iliaque droite soit très marquée, corresponde avec précision à la région appendiculaire et s'accompagne de défense musculaire. En fait, aucun de ces arguments n'est absolument décisif, et le diagnostic d'appendicite est parfois porté : il en fut ainsi dans les cas de BAUMGARTNER, de STIRNIMANN (observation rapportée par GLANZMANN) et de SCHULZ. A l'intervention, on trouve un appendice sain, du moins macroscopiquement, et on remarque la taille des ganglions iléo-cæcaux. Chez le malade de STIRNIMANN, un ganglion fut prélevé et examiné histologiquement; l'aspect était celui qu'on rencontre habituellement dans les ganglions de mononucléose infectieuse biopsiés.

Le diagnostic hématologique même peut être en défaut, car il s'agit souvent de débuts de mononucléose infectieuse, et il peut y avoir à ce moment une légère polynucléose, sans leucocytose très élevée il est vrai. Seul un examen attentif de la lame permettrait de déceler l'existence de formes anormales parmi les éléments mononucléés. Indiquons que la réaction de Paul et Bunnell pourrait aussi être négative à cette date.

Le plus souvent, toutefois, dans les cas rapportés l'erreur a été évitée, notamment par LONGCOPE, LENHARTZ, MAC KINLEY (81), MILLS (259), WILSON et CUNNINGHAM, TIDY, BELIVEAU et RUSSELL, et par GLANZMANN chez l'enfant. L'indication opératoire semble discutable et l'hésitation dure jusqu'au jour où des signes de mononucléose infectieuse apparaissent. Chez un enfant de six ans suivi par HAAS, le diagnostic d'appendicite avait été porté, en raison d'une légère contracture, mais l'intervention fut remise à cause d'une légère angine avec adénite rétro-angulo-maxillaire. Quel-

ques jours après, de nouveaux ganglions cervicaux, puis axillaires et inguinaux devinrent palpables, cependant que les signes abdominaux disparaissaient.

La question de l'indication opératoire fut également délicate à résoudre dans les deux observations suivantes :

OBSERVATION X

DAVIDSOHN.

Mononucléose infectieuse caractérisée par un état abdominal aigu; absence de mononucléose dans les premiers examens de sang.

Une étudiante, âgée de 18 ans, est admise pour douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements et fièvre. Six semaines avant l'admission, elle avait présenté une éruption cutanée diagnostiquée rougeole. Les ganglions lymphatiques cervicaux étaient légèrement tuméfiés, mais non douloureux à la palpation. La région supérieure gauche de l'abdomen était extrêmement souple. L'examen de sang montre une leucocytose à 6.720 avec 51 % de neutrophiles, 3 % d'éosinophiles et 46 % de lymphocytes. Les jours suivants, la fièvre est de type septique. Le pourcentage de cellules mononucléées atteint 58. On soupçonne un syndrome abdominal aigu, et on estime qu'il y aurait lieu de pratiquer sans retard une intervention exploratrice si aucune amélioration n'intervenait dans les jours suivants. Six jours plus tard, une modification notable de sang se produisit : la leucocytose atteignit 12.600, avec 93 % de cellules mononucléées, dont 8 % ressemblaient à des lymphoblastes. Devant ce résultat, associé à l'état sérieux de la malade, on dut envisager la possibilité d'une leucémie aiguë. Mais le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse fut alors trouvé positif (1:224). Le médecin était fondé à porter un pronostic favorable. La malade entra rapidement en convalescence sans nouveaux incidents. Depuis lors, elle est bien portante.

De nombreux examens de laboratoire furent négatifs : hémocultures, examens chimiques du sang, réaction de Wassermann, mesure des temps de saignement et de coagulation, séro-diagnostic des infections typhique et para-typhiques, de la dysenterie, de la fièvre ondulante.

Des examens de sang répétés furent pratiqués pendant toute la durée de la maladie. Le 58^e jour, le pourcentage des éléments mononucléés était encore supérieur à 50 %, avec présence de lymphocytes anormaux. Le 98^e jour, la formule leucocytaire était normale, mais la réaction de Paul et Bunnell était encore fortement positive avec un taux d'agglutination inférieur à 1 : 112, mais encore supérieur à la normale.

Chez un autre malade suivi par le même auteur, les signes abdominaux auraient pu faire croire à une appendicite. Mais le diagnostic de mononucléose infectieuse put être porté et fut confirmé par la biopsie d'un ganglion inguinal.

En 1928, donc à une époque antérieure aux travaux de PAUL et BUNNELL, CADY, recourant dans un cas semblable à l'examen hématologique, trouva des lymphocytes anormaux caractéristiques qui lui permirent d'affirmer qu'il s'agissait bien de mononucléose infectieuse :

OBSERVATION XI

(47, cas VII) (*résumée*).

Homme de cinquante-six ans, entrant pour des douleurs dans la fosse iliaque droite, apparues soudainement le matin même et accompagnées de nausées et de vomissements. Il existait de la constipation. La douleur était si vive qu'une vessie de glace dut être appliquée. Le malade n'avait pas de fièvre, il était un peu pâle. L'état général semblait peu atteint; gorge un peu rouge, pas d'adénomégalie cervicale, ganglions inguinaux un peu gros. Pas de contracture abdominale, mais légère douleur à la palpation de la région caecale. Les urines contenaient des traces d'albumine, quelques leucocytes et de rares cylindres hématiques. L'examen radiologique du thorax ne montrait pas de signe de tuberculose pulmonaire. L'appendicite parut vraisemblable, jusqu'au moment où les résultats hématologiques furent connus : 30.000 leucocytes, dont 65 % de petits lymphocytes, 11 % de grands lymphocytes et seu-

lement 22 % de polynucléaires. Le surlendemain, les chiffres sont respectivement de 75 %, 5 % et 20 %, avec une leucocytose à 31.600. Le 12^e jour, date de la sortie, le nombre des globules blancs était encore de 25.800. CADY put, après étude des lames, poser le diagnostic ferme de mononucléose infectieuse. Il ne vit lui-même le malade que quelques semaines après l'épisode aigu, et constata qu'il existait quelques adénomégalias, et que le sang contenait encore des lymphocytes anormaux.

A voir combien est difficile le diagnostic clinique dans de tels cas, on peut se demander si un certain nombre de faits de ce genre n'a pas échappé à l'interprétation que l'examen hématologique et sérologique permet d'en donner. Il n'est pas rare, on le sait, que des signes attribués à une appendicite ayant fait décider une laparotomie, on trouve cependant un appendice sain, au moins apparemment, et des ganglions iléo-cæcaux augmentés de volume. Cette adéno-lymphite mésentérique aiguë, pour reprendre le terme employé par ABOULKER, est sans doute le plus souvent secondaire à des lésions minimales d'appendicite (atteinte légère prédominant histologiquement sur le tissu lymphoïde), d'iléite ou de typhlite, parfois aussi, surtout chez l'enfant, à une oxyurose. Cependant, il est des cas où aucune étiologie n'apparaît. Certaines de ces adénites n'étaient-elles pas en rapport avec l'évolution d'une mononucléose infectieuse? Il est bien difficile de le dire rétrospectivement, l'existence de polynucléose ne permet pas de le nier, ni celle de mononucléose de l'affirmer. Sur les 94 observations reproduites par ABOULKER, il en est 9 où figure une formule leucocytaire, avec deux fois seulement mononucléose relative élevée.

Chez un malade de WILENSKI et HAHN, âgé de cinq ans, qui ne fut du reste pas opéré, le début avait été marqué par des douleurs dans la région ombilicale et la fosse iliaque

droite, il n'y avait pas eu de vomissements. Une semaine après, apparut une adénomégalie cervicale. La leucocytose était de 14.500, dont 50 % de polynucléaires. La température fut oscillante, puis diminua. L'adénomégalie subsistait encore lorsqu'une deuxième crise douloureuse abdominale se produisit; à ce moment, une tuméfaction fut sentie un peu à droite de l'ombilic. La cuti-réaction était négative. Après la rechute, l'amélioration fut rapide et la guérison survint. Sans prétendre à se prononcer sur ce cas déjà ancien, il est permis de penser qu'aujourd'hui, en de semblables circonstances, il ne serait pas sans intérêt de demander une réaction de Paul et Bunnell. Signalons également la seule des nombreuses observations de STROMBECK dans laquelle une mononucléose relative est notée : il s'agit d'un enfant de 11 ans, qui présente des douleurs d'abord diffuses, puis localisées à droite, des vomissements, une fièvre éphémère. A l'examen, douleur provoquée au point de Mac Burney et contracture. Sous anesthésie générale, on sent dans la fosse iliaque droite une tuméfaction solide nodulaire. La laparotomie permit de vérifier qu'il s'agissait d'une masse ganglionnaire, atteignant le volume d'un œuf. L'examen de sang montrait une leucocytose à 12.000 avec 50 % de cellules mononucléées. L'appendice était adhérent, quelque peu gonflé et infecté. Histologiquement, épaisse membrane muqueuse avec hypertrophie lymphoïde.

Nous nous bornons à indiquer ces faits : dans des cas analogues il y aurait lieu de rechercher les stigmates hématologiques et sérologiques de la mononucléose infectieuse. Indépendante de l'adéno-lymphite aiguë segmentaire, iléocaecale, comme de la mononucléose infectieuse, est la « lymphadénopathie mésaraïque » de HEUSSER, affection de l'enfance, rare, généralement apyrétique et dont l'indi-

vidualité a été discutée par HEILMAN. Ici, le processus hypertrophique s'étend à l'ensemble des ganglions mésentériques. L'étiologie est obscure.

Une dernière question se pose, comme l'ont indiqué CHEVALLIER, GLANZMANN, LEHNDORFF (153), SCHULTZ : une lésion appendiculaire ne peut-elle être déterminée par une localisation de la mononucléose infectieuse? C'est assez vraisemblable, en raison de la structure histologique de l'appendice, l'atteinte du tissu lymphoïde dans la mononucléose infectieuse n'étant pas limitée aux ganglions, à la rate et aux amygdales. L'extension du processus d'hyperplasie lymphoïde explique bon nombre des symptômes viscéraux, notamment digestifs, parfois observés.

Ajoutons que dans le cas ci-dessus résumé de STROMBECK, comme d'ailleurs dans beaucoup d' « appendicites chroniques », l'examen histologique de l'appendice montre essentiellement une hyperplasie lymphoïde marquée. Mais aucun argument décisif n'est venu jusqu'ici faire passer l' « appendicite à mononucléose » du domaine des hypothèses dans celui des faits.

CHAPITRE III

Manifestations viscérales et atypiques diverses

I. — COMPLICATIONS RÉNALES ET GLANDULAIRES.

Complications rénales. — L'albuminurie est déjà signalée dans la première description de la fièvre ganglionnaire et HEUBNER, dans un supplément au travail de PFEIFFER, rapporte deux cas de néphrite hémorragique dont l'un, à vrai dire, doit sans doute être rattaché à la scarlatine plutôt qu'à la fièvre ganglionnaire. Des observations analogues ont été publiées dans les années qui suivirent, notamment par HÖRSCHELMANN, VON STARCK, KORSAKOFF. L'albuminurie est trouvée une fois par SPRUNT et EVANS, par COTTRELL quatre fois. D'autres auteurs la rencontrent plus souvent : TIDY et MORLEY dans 16 % des cas, BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN dans 42 % des cas, le plus souvent avec leucocyturie passagère, parfois avec quelques cylindres hyalins. Dans les travaux récents, l'albuminurie apparaît comme assez rare. PHILIBERT et RÉMY-NÉRIS la signalent. Elle existait dans notre observation III. Quoi qu'il en soit de sa fréquence, il ne s'agit presque toujours

que de traces d'albumine, en dehors de tout autre symptôme d'atteinte rénale, et on ne peut guère parler de néphrite. GLANZMANN remarque que la diurèse est souvent conservée, même lorsque la température est très élevée.

La néphrite hématurique est une complication classique de la « fièvre ganglionnaire ». Aux observations anciennes, relativement nombreuses (KORSAKOFF en relève déjà une dizaine), il faut ajouter celles de BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, de COTTRELL, de TIDY et DANIEL, de NELKEN, de GOODING, de HÖRING. Au cours de l'épidémie de Berne, GLANZMANN a rencontré chez quatre de ses malades une néphrite hémorragique.

Parfois, l'hématurie est isolée (HÖRING) et on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une manifestation hémorragique plus que d'une néphrite. Mais ailleurs la lésion rénale est rendue certaine par l'oligurie très transitoire, mais parfois marquée, par l'albuminurie importante (3 gr. 50 p. 1.000 dans un cas de GLANZMANN) et par le passage de cylindres granuleux dans les urines. L'abondance de l'hématurie est très variable. Les caractères principaux des néphrites hémorragiques sont leur précocité — elles surviennent habituellement au cours de la première semaine de la maladie — et la brièveté de leur évolution, toujours bénigne. En quelques jours tous les symptômes disparaissent. On ne signale aucune séquelle. Les différences avec les néphrites scarlatineuses sont donc fort nettes.

Il est tout à fait exceptionnel que l'atteinte rénale soit assez sérieuse pour se traduire par des signes cliniques : léger œdème des paupières, de la face (TIDY et MORLEY, GLANZMANN), douleurs lombaires ayant fait penser à une pyélite (HÖRING). Une élévation très passagère de l'azotémie, l'urée sanguine pouvant atteindre 1 gr. par litre,

est signalée par LEMIERRE, mais il est vraisemblable qu'il s'agit d'une azotémie extra-rénale. Les deux cas de glomérulo-néphrite rapportés par BESSAU (224, discussion) ont vraisemblablement été observés au cours de streptococcies avec réaction ganglionnaire. Il en est de même des observations de KORSAKOFF (chez un sujet mort vraisemblablement de septicémie à streptocoques, la surinfection étant certaine) et de GAUTIER. Du reste on doit noter que le contrôle hématologique et sérologique, qui dans l'ensemble a permis d'élargir le champ des complications viscérales de la mononucléose infectieuse, ne paraît pas avoir été appliqué avec succès à beaucoup de cas de néphrite.

Nombreux sont les auteurs qui n'ont jamais constaté aucune manifestation rénale, même au cours d'épidémies étendues (GUTHRIE et PESSEL). Sans doute peut-il s'agir de différences symptomatiques comme on en observe parfois entre des épidémies de la même maladie. Mais il paraît plus naturel de supposer que la néphrite rapportée dans certaines publications anciennes succédait à une infection accompagnée de réactions ganglionnaires plutôt qu'à une « fièvre ganglionnaire » proprement dite, et que dans d'autres circonstances la néphrite est secondaire à l'angine plutôt que directement liée à l'évolution de la maladie.

Signalons l'observation de BASS et HERMAN dans laquelle une néphrose ne fut nullement influencée par l'apparition de signes de mononucléose infectieuse. Lorsque l'enfant mourut, quelques mois plus tard, de sa lésion rénale, l'autopsie ne montra aucune trace de séquelles de l'infection intercurrente, notamment à l'examen des ganglions.

Un malade de SCHULZ présenta de la cystite; il y eut également quelques signes d'irritation vésicale dans notre cas III.

Complications glandulaires. — Glandes salivaires. — HÖRSCHELMANN a le premier trouvé une parotidite bilatérale chez un sujet atteint d'une « fièvre ganglionnaire » authentifiée par son apparition au cours d'une épidémie familiale. Un cas de CUERSCHMANN, publié en 1906, est analogue : chez un sujet atteint de parotidite bilatérale, la leucocytose atteignit 30.000 puis 50.000 avec 42 % de petits lymphocytes et 36 % de grands lymphocytes. On pensa à une leucémie aiguë. Mais l'évolution fut favorable. C'est là le premier examen hématologique qui ait été fait au cours d'une mononucléose infectieuse (pour autant que ce diagnostic rétrospectif soit exact) : la première observation de TÜRK n'a paru qu'en 1907.

On a parfois imaginé qu'il existe un lien étiologique entre les oreillons et la « fièvre ganglionnaire » : l'absence totale d'immunité croisée démontre péremptoirement qu'il n'en est rien. Rappelons que la formule sanguine dans les oreillons montre une leucopénie avec lymphocytose relative et légère augmentation du nombre des « grands mononucléaires » et des formes de transition (de MASSARY, LEHNDORFF). L'analogie clinique entre les deux affections ne semble exister que dans de rares cas, tels ceux apportés à la discussion instituée en 1930 par la *Med. Welt.* (45).

L'atteinte des glandes salivaires a été retrouvée par HAAS, par GLANZMANN, par HUBER, par CARROSSE et BREUIL : il ne semble pas qu'il existe simplement, comme semblent le croire TIDY et MORLEY, une tuméfaction due aux ganglions des loges parotidiennes ou sous-maxillaires. Il s'agit généralement de formes légères, avec température peu élevée : ainsi chez un garçon de douze ans, suivi par GLANZMANN, il y avait une légère augmentation de volume des parotides et des sous-maxillaires. L'aspect rappelait

celui du syndrome de Mickulicz tel qu'on le rencontre dans certaines lymphadénoses leucémiques ou aleucémiques. La mononucléose atteignit 68 %, le nombre des petits lymphocytes était diminué; les grandes cellules basophiles anormales « lymphocytoïdes » dominaient. Chez un autre malade, le diagnostic d'oreillons aurait pu être porté; l'adénomégalie n'était pas généralisée, mais la rate était palpable, et la leucocytose fut de 15.400, puis de 19.600 avec 78 % de cellules mononucléées. Enfin le frère du sujet, âgé de un an, présenta des signes typiques de « fièvre ganglionnaire ».

Orchite. — OTTO seul la signale, il n'y avait pas eu de tuméfaction des glandes salivaires, mais diverses autres manifestations viscérales s'étaient produites, notamment pulmonaires et endocriniennes (voir p. 76).

Thyroïde. — L'isthme thyroïdien est augmenté de volume dans deux cas de BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, un de SPRUNT et EVANS (cas VI), un de GUTHRIE et PESSSEL (cas VI), un de CADY (cas II); ce dernier n'a pas trouvé le métabolisme basal augmenté. Un malade d'OTTO présentait des signes assez nets de la série basedowienne: tachycardie allant de 90 à 130, tremblement des mains. Le métabolisme basal était à + 19 %. Une thyroïdite est signalée par QUATTRIN.

Pancréas. — Dans des observations de SWEETING (citées par CADY) et de SCHEER, une glycosurie transitoire est notée, qu'il est loisible de rattacher à une atteinte pancréatique, de même que certains cas de diarrhée (LEHNDORFF). On pourrait, il est vrai, émettre l'hypothèse qu'il s'agit de

« diabète méningé », bien qu'il n'existe pas de glycosurie dans les cas de méningite lymphocytaire que nous étudierons plus loin. A moins que l'on ne préfère imaginer qu'il s'agit non de glycosurie, mais d'une lévulosurie sans grande signification pathologique.

II. — COMPLICATIONS NERVEUSES.

Les petits symptômes nerveux qui accompagnent parfois, surtout chez l'enfant, les grandes élévations thermiques, sans qu'on puisse parler de localisation nerveuse, peuvent se rencontrer dans la mononucléose infectieuse. DURNO déjà indiquait la possibilité de convulsions. La céphalée, la photophobie, la somnolence, bien plutôt que l'agitation, sont souvent notées. Beaucoup plus rarement, sauf dans ces dernières années, les descriptions mentionnent l'existence de réflexes vifs, de signes méningés (SPRUNT et EVANS, BROGSITTER, CLARA DAVIS, SCHEER) ou de signes de localisation nerveuse, parésie de l'abduction avec diplopie (LENHARTZ), névrite du plexus brachial avec paralysie transitoire (HARTWICH). L'examen du liquide céphalo-rachidien dans les rares cas où il avait été pratiqué n'avait rien montré d'anormal : on parlait de « méningisme » ou, suivant l'expression de GLANZMANN, de « formes pseudo-méningitiques ». La raideur de la nuque paraissait pouvoir s'expliquer dans certains cas par le voisinage des ganglions hypertrophiés, voire par une myosite (SPRUNT et EVANS). Enfin on tendait, avec LEHNDORFF, à exclure la possibilité de la détermination par la mononucléose infectieuse d'accidents tels que ceux rapportés par LENHARTZ et HARTWICH : l'hypothèse d'une coïncidence paraissait vraisemblable.

Méningites lymphocytaires. — De nouvelles recherches devaient apporter la certitude que des complications nerveuses peuvent bien survenir au cours de la mononucléose infectieuse. L'observation d'ANDERSEN et WULFF n'est pas démonstrative (l'examen hématologique n'ayant pas été fait), mais elle fut suivie en 1931 par celles de EPSTEIN et DAMESHEK et de HECHT-JOHANSEN; dans cette dernière il s'agissait d'un homme de vingt-huit ans; le début fut progressif : céphalée et somnolence pendant une quinzaine, puis élévation thermique jusqu'à 39°6. A l'examen, pas d'angine ni d'adénomégalie, raideur de la nuque marquée, signe de Kernig net. Liquide céphalo-rachidien : albumine 0,10, cellules 16/3. Le surlendemain, dysphagie, gorge un peu rouge, amygdalite nécrotique. Deux jours après les signes méningés ont disparu; l'amygdalite s'est accentuée et on note une adénite sous-angulo-maxillaire gauche. Entre temps un examen de sang a montré une leucocytose à 11.000, avec une lymphocytose à 76 %. Les modifications de la formule leucocytaire persistent quelques semaines, cependant qu'une nouvelle ponction lombaire, pratiquée dix-sept jours après la première, ramenait un liquide normal. La méningite lymphocytaire a été signalée dans plusieurs autres cas de mononucléose infectieuse authentifiés, le plus souvent, par une réaction sérologique positive. Citons ceux de EPSTEIN, GSELL, PIETZONKA. Plusieurs observations ont été publiées par SCHMIDT et NYFELDT.

OBSERVATION XII

SCHMIDT et NYFELDT (cas I).

Une malade âgée de 16 ans, femme de chambre, est admise, le 1^{er} novembre 1937, avec le diagnostic d'abcès périamygdalien et

rhinite purulente. Elle s'était refroidie trois semaines auparavant, mais, malgré des douleurs dans la région frontale, elle avait continué son travail. Neuf jours avant l'entrée, la température s'éleva et depuis lors oscilla entre 37 et 39°6. Le coryza dura pendant toute cette période, la céphalée était inchangée. Deux jours avant l'admission apparurent des douleurs à la déglutition et de la dysphagie. A l'entrée, la température était à 39°1, le pouls à 110. L'examen montrait, à la racine du nez, un léger œdème qui s'étendait à la paupière supérieure droite, et la palpation était douloureuse. Il existait une légère sécrétion nasale séreuse; la muqueuse nasale était modérément gonflée. Au pharynx, aspect d'angine sévère, avec fort gonflement de l'amygdale et enduit grisâtre confluent. Forte adénite cervicale droite. On note, en outre, de la raideur de la nuque, un signe de Kernig et un signe de Babinski. Urines normales.

Examen hématologique : hémoglobine, 74 %; érythrocytes, 4.230.000; leucocytes, 16.400; polynucléaires, 30 % (7 % à noyau segmenté et 23 % à noyau en bâtonnet). Cellules mononucléées, 70 % (principalement des lymphocytes). Liquide céphalo-rachidien eau de roche. Pression 29 cm. Cellules 26/3 (monocytes et lymphocytes). Culture et inoculation négatives. Wassermann négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Cutiréaction positive en 72 heures. Nouvelle inoculation négative (avec produit recueilli sur les amygdales). Image radiologique des poumons normale. Examen des sinus : voile sur les deux sinus maxillaires, surtout marginal, ce qui permet de conclure à une inflammation de la muqueuse. Ponction et lavage des sinus : pas de sécrétion. La température tombe lentement, est au-dessous de 38 le 8 novembre, mais le soir se tient à 37°6-38 et ne devient normale que huit jours avant la sortie, qui eut lieu le 3 janvier 1938. L'enduit amygdalien disparaît vers le 8 novembre.

Examen de sang du 7 novembre : leucocytes 7.400, polynucléaires 32 % (22 % à noyau segmenté, 10 % à noyau en bâtonnet), mononucléaires 68 % (2,5 % monocytes, 65 % lymphocytes). Liquide céphalo-rachidien : le 6 novembre : cellules 31/3 (lymphocytes), albumine 0 gr. 10 + globuline 0 gr. 01. Le 15 novembre, cellules 28/3, albumine 0 gr. 10, globuline 0 gr. 02. Le 24 novembre : la malade se plaint de céphalée, elle a vomi deux fois. 26 novembre : liquide céphalo-rachidien : cellules 216/3 (surtout lymphocytes), albumine 0 gr. 10, globuline 0 gr. 01. Examen de sang : leucocytes 7.400; polynucléaires 33,5 % (29,5; 4); mononucléaires 66,5.

Malgré cette réaction dans le liquide céphalo-rachidien, la malade n'a plus ni céphalée, ni raideur de la nuque, ni signes de Kernig et de Babinski. Un examen neurologique (KN. WINTER) ne montre aucun signe d'affection nerveuse organique.

Le 13 décembre, examen de sang : leucocytes 7.100, polynucléaires 37 % (24,5; 12,5), mononucléaires 63 % (2 % monocytes, 61 % lymphocytes).

Examen de sang le jour de la sortie : leucocytes 4.800, polynucléaires 47 % (39,8), mononucléaires 53 % (4 %, 49 %). A part une légère fatigue, la malade se sent bien; elle est envoyée en convalescence sous condition d'un examen ultérieur et on pratique encore une rachicentèse dont le résultat est le suivant : cellules 13/3, albumine 0,13, globuline 0,02. Chez cette malade, la réaction d'agglutination de Paul et Bunnell était négative dans le liquide céphalo-rachidien et positive dans le sang jusqu'au taux de 1:128. Chez la même malade, l'hémoculture fut négative, mais, en ensemençant le liquide céphalo-rachidien, on constata au onzième jour le développement d'une colonie de bactéries du genre *Listerellae*. (Nous reviendrons sur ces faits dans la deuxième partie.)

OBSERVATION XIII

SCHMIDT et NYFELDT, cas III (résumée).

Chez un sujet de 24 ans, après un épisode fébrile avec céphalée qui dure une huitaine de jours, puis semble tourner court, on trouve une amygdalite pultacée avec adénite. La leucocytose est à 11.900. Polynucléaires 23 %, cellules mononucléées 77 %. Ponction lombaire : cellules 8/3, albumine 0,10, globuline 0. Trois jours après surviennent des vomissements et de la céphalée. Il n'y a ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig, ni signe de localisation. Une nouvelle rachicentèse ramène un liquide montrant une forte réaction cytologique : cellules 53/3. Huit jours après, le liquide céphalo-rachidien est presque revenu à la normale : cellules 13/3, albumine 0,11, globuline 0,01. La réaction d'agglutination de Paul et Bunnell était positive.

Dans le même article sont signalés des cas (II et V) où les modifications du liquide céphalo-rachidien précèdent l'apparition de signes cliniques d'ailleurs légers. Indiquons

dès maintenant qu'en ensemençant le liquide céphalo-rachidien et le sang SCHMIDT et NYFELDT ont réussi à cultiver des bactéries du genre *listerellae* dans plusieurs de ces cas.

Les modifications du liquide céphalo-rachidien ont particulièrement retenu l'attention de GSELL. Dans le premier des deux cas qu'il a étudiés, au sixième jour, le liquide céphalo-rachidien était sous une pression de 24 centimètres. Il n'y avait pas encore de réaction cytologique, l'albumine était de 0,22 dont 0,02 de globuline, cependant les réactions de Pandy et de Nonne étaient positives, la courbe de benjoin déplacée vers la gauche et la courbe de floculation de l'or colloïdal montrait des anomalies. Le 13^e jour la pression était de 20 cm. et il y avait une forte réaction albumino-cytologique : cellules 116/3; albuminorachie à 0,44 dont 0,22 de globuline. Au 23^e jour, pression 22 cm., cellules 76/3, albuminorachie 0,46 dont 0,13 de globuline, sucre et chlorure normaux. Cliniquement une dissociation entre le pouls et la température, s'associant à la céphalée et à une splénomégalie notable, avait fait penser à la typhoïde. Le foie était gros. Mais les signes méningés devenaient nets au bout de quelques jours : raideur de la nuque, signe de Kernig, signe de Babinski à gauche, réflexes vifs. Le diagnostic fut rendu possible par l'existence d'adénomégalias et par l'examen hématologique. La gorge était rouge. Mais il est surtout remarquable que les modifications du liquide céphalo-rachidien ne soient devenues nettes qu'au moment (13^e jour) où les signes cliniques avaient fortement rétrogradé, et aient persisté à une date à laquelle la guérison était complète, à en juger par l'examen clinique (23^e jour). Ces faits donnent à penser que des ponctions lombaires pratiquées plus tardivement auraient peut-être

donné des résultats, dans des cas où le liquide céphalo-rachidien a été trouvé normal au début.

Dans l'observation suivante, GSELL fait mention d'une réaction albumino-cytologique précoce et importante (cellules 760/3, albuminorachie 0,82 dont 0,28 de globuline, taux du sucre et des chlorures normal) qui se prolongea longtemps après la disparition des signes méningés (existence d'une réaction cytologique encore importante au 36^e jour). Comme particularité clinique ici, notons l'existence d'herpès au début et surtout l'apparition au 10^e jour d'une névrite optique dont la régression fut assez lente.

Du cas III il faut retenir la prédominance des polynucléaires dans la formule cytologique. Il existait une angine, un exanthème scarlatiniforme; les ganglions cervicaux étaient gros. La mononucléose sanguine n'atteignant pas 50 %, le diagnostic est surtout fondé, en l'absence d'examen sérologique, sur l'existence de cellules mononucléées anormales dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Intéressante est aussi l'étude de HUBER. Ce dernier a une fois trouvé une réaction cytologique très importante (cellules : 1.000/3, presque uniquement éléments mononucléés). Les courbes de fluctuation au benjoin colloïdal et à l'or colloïdal étaient perturbées, le taux du sucre et des chlorures normal. Chez un des sujets qui présentèrent des signes méningés il n'y avait pas de modification du liquide céphalo-rachidien.

En revanche une ponction lombaire fut faite à cinq malades qui semblaient indemnes de localisation méningée, et trois fois le liquide montra une réaction cytologique (19/3 à 44/3) avec courbes d'allure pathologique au benjoin et à l'or colloïdal. PIETZONKA signale également des réactions méningées latentes.

Parmi toutes ces observations de méningite lymphocytaire, il en est où les signes cliniques permettant d'orienter les recherches hématologiques et sérologiques paraissent avoir été discrets et auraient pu sembler peu significatifs. Ne sont-ils pas susceptibles de passer inaperçus? Et n'y aurait-il pas lieu de rechercher les signes de mononucléose infectieuse dans certains cas de méningite séreuse d'évolution bénigne, d'étiologie non manifeste, et qui ne peuvent être rattachés ni à la maladie de Heine-Medin, ni à la spirochétose ictéro-hémorragique, ni à la maladie d'Armstrong, parfois incriminée (KREIS)? Il n'existe aucune indication pouvant être interprétée en faveur de cette hypothèse, ni dans les observations rapportées en 1910 à la Société Médicale des Hôpitaux (RIST et ROLLAND, GUILLAIN et RICHET, WIDAL, LEMIERRE, COTONI et KINDBERG, LAUBRY et PARVU), ni dans les rapports de LESNE et BOQUIEN et de ROCH au Congrès Français de Médecine en 1936; les épidémies paraissent surtout estivales et non vernales ou automnales. Les auteurs qui ont fait pratiquer des examens de sang, notamment GRUEN, n'ont pas trouvé de lymphocytose élevée. LESNE et BOQUIEN indiquent cependant que parfois on trouve une leucopénie avec diminution légère des granulocytes, et que (chez l'enfant) la dysphagie et l'angine se rencontrent souvent. Il n'y a là rien de caractéristique, mais il nous semble que, dans des cas semblables, la mononucléose infectieuse mériterait d'être recherchée. Nous n'avons pu jusqu'ici étudier à ce point de vue qu'un cas de méningite lymphocytaire curable. Il s'agissait d'un enfant hospitalisé à la Clinique des Enfants-Malades (Professeur ROBERT DEBRÉ). Il n'y avait pas de modification de la formule sanguine et la réaction de Paul et Bunnell était négative.

Méningo-encéphalite. — Dans certains cas il ne s'agit pas seulement de méningite séreuse, mais de méningo-encéphalite, et il existe des signes de localisation neurologique. Déjà dans l'observation de EPSTEIN et DAMESHEK est signalé un délire suivi d'état stuporeux et un léger ptosis droit.

OBSERVATION XIV

DAVIDSOHN, 69, cas 27 (résumée).

Mononucléose infectieuse, avec atteinte du système nerveux central et compliquée de maladie du sérum.

Une jeune fille de 16 ans présente, à la suite d'un rhume, une angine avec fièvre et adénomégalie cervicale constatée par un médecin. Deux jours après, on trouve la malade sans connaissance, elle a des convulsions. On la transporte à l'hôpital. Liquide céphalo-rachidien clair (8 cellules par mm³); on injecte du sérum antiméningococcique. L'agitation persiste et la conscience ne revient qu'au troisième jour de l'hospitalisation. A ce moment, angine ulcéro-membraneuse. Examen de sang le jour de l'entrée : 8.500 leucocytes, polynucléaires 60 %, lymphocytes 40 %. Par la suite, le pourcentage de cellules mononucléées atteint 54, puis 61. Il y eut des signes de maladie sérique. On ne pensa à la mononucléose infectieuse que lorsque les lignes encéphaliques eurent disparu; la réaction était positive à 1:896. L'absorption des agglutinines par les globules de bœuf était complète, par le rein de cobaye très partielle, ce qui permet d'affirmer que l'augmentation du taux des agglutinines pour les hématies de mouton n'était pas due à l'injection de sérum. L'existence d'une mononucléose supérieure à 50 % et la présence de lymphocytes anormaux dans le sang ne cessèrent qu'après le 37^e jour. Le taux des agglutinines ne revint à la normale (moins de 1:56) qu'entre le 114^e et le 145^e jour.

L'intérêt ici, on le voit, n'est pas seulement clinique, mais sérologique, la technique de DAVIDSOHN ayant permis de se prononcer sur le diagnostic de mononucléose infec-

tieuse malgré l'injection sérique qui avait été pratiquée (voir seconde partie). Les faits rapportés par SUCHER et SCHWARZ sont assez analogues, mais avec une note cérébelleuse particulière.

OBSERVATION XV

SUCHER et SCHWARZ, cas 1 (*résumée*).

Jeune fille de 16 ans, chez laquelle, deux ans auparavant, on avait découvert une cicatrice hilaire et une sclérose du sommet droit avec cuti-réaction positive. Au début d'avril apparaissent de la céphalée, un état nerveux, de la fièvre jusqu'à 38°2, une adénomégalie cervicale droite. Puis somnolence avec léger nystagmus horizontal, diminution de la fente palpébrale à droite, douleur provoquée au niveau du globe oculaire, ataxie, adiadococinésie (examen du 6 avril), signe de Babinski douteux, mais extension de l'orteil par la manœuvre d'Oppenheim. Le 7 avril, extension des adénomégalias à l'aisselle, raideur de la nuque, signe de Babinski, parésie oculo-motrice, réflexes abdominaux faibles. Le 11, tous les signes nerveux ont disparu. Le 14, apparition d'un érythème, dû sans doute à l'administration de pyramidon. Le 16, une radiographie thoracique montre un épaississement des régions hilaires et plusieurs taches de condensation pulmonaire. On pense à la tuberculose. A partir du 17 : température presque normale. Le 28 et les jours suivants : subictère, somnolence; une hépatomégalie importante se développe. Le 30 avril, nouvel érythème. Le 3 mai : coma avec convulsions, opisthotonos. L'état convulsif dure plusieurs heures. Le soir, œdème pulmonaire avec cyanose, pouls petit, fréquent. Injection de morphine suivie d'amélioration. Liquide céphalo-rachidien : tension élevée. Liquide légèrement xanthochromique; en quelques heures se forme un léger voile fibrineux. Cellules 100/3 (lymphocytes). Réactions de Pandy et de Nonne-Appelt fortement positives. Wassermann négatif. Pas de bacille de Koch. 4 mai : la malade est encore dans le coma. Nouvelles convulsions. Liquide céphalo-rachidien peu modifié par rapport à la veille, mais tension moins élevée. Dans la journée, la malade sort du coma. Hémiparésie gauche. Du 4 au 9 mai : amélioration progressive. Le 6 mai : fond d'œil sensiblement normal (hyperémie veineuse). Pa-

résie oculo-motrice droite. Le 11 mai : légère agitation, céphalée, mais sans réapparition des signes précédemment observés. Liquide céphalo-rachidien peu modifié. Le 17 mai : fébricule persistante, parésie oculo-motrice droite légère. Bon état général. 30 mai : la malade paraît guérie. 27 juin : Examen radiologique : les dimensions de l'image hilaire des deux côtés restent accrues ; quelques taches sur les champs pulmonaires, interprétées comme « reste d'infection hématogène ». La leucocytose avait atteint au maximum 14.300 avec 81 % de cellules mononucléées et déviation vers la gauche de la formule d'Arneth.

Dans le deuxième cas de SUCHER et SCHWARZ, la symptomatologie a été très comparable (adénomégalie, hépatosplénomégalie, puis coma et convulsions avec œdème pulmonaire et réaction cytologique dans le liquide céphalo-rachidien, enfin hémiparésie gauche). Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et méningée eut, comme dans l'observation précédente, à être envisagé.

Chez un homme de 29 ans, MARSHALL a vu survenir, après une période prodromique d'une dizaine de jours (céphalée, fatigue), un ptosis bilatéral avec photophobie, légère raideur de la nuque, nystagmus horizontal, somnolence. Il existait une adénomégalie cervicale surtout postérieure. Le liquide céphalo-rachidien était normal. L'examen hématologique montrait une formule leucocytaire normale, mais avec des formes jeunes nombreuses. Ce n'est que six jours après l'admission que la leucocytose s'éleva à 13.100 et la mononucléose à 66 %, dont 62 lymphocytes. La réaction de Paul et Bunnell fut positive au taux de 1 : 512.

Signes nerveux divers. — Des paralysies oculo-motrices sans autre manifestation neurologique sont signalées par LENHARTZ et plus récemment par FLEDELIUS : l'œil droit avait une motilité normale, à gauche il y avait parésie de

l'abduction et l'œil gauche ne suivait pas entièrement le droit dans le regard en haut et en bas. Les mouvements du globe oculaire gauche étaient saccadés. Le nystagmus a été observé une fois par CADY qui l'attribue à une labyrinthis. PARK WEST, CADY signalent la mydriase, PAUL des douleurs rétro-oculaires. RADFORD et ROLLESTON ont observé des cas avec rétention d'urine et avec surdité, faisant penser à la typhoïde. Une parésie des membres supérieurs, comme dans le cas de HARTWICH, a été trouvée, à la convalescence, par SOHIER, PARNET et BERNIER. GSELL signale dans deux observations l'apparition à la convalescence d'une parésie faciale droite; chez un des malades, le côté gauche a été atteint quelques jours après. La rétrocession n'a pas demandé plus d'une dizaine de jours.

III. — SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX.

Eruptions cutanées. — Le plus souvent la mononucléose infectieuse évolue sans aucune manifestation cutanée, et on ne peut la ranger parmi les « maladies éruptives ». Mais il n'est pas douteux qu'elle se rapproche de certaines d'entre elles par bien des traits cliniques, voire épidémiologiques. D'ailleurs des exanthèmes, morphologiquement variables, ont été depuis HEUBNER maintes fois observés au cours de la fièvre ganglionnaire, et des faits semblables furent retrouvés, plus rarement peut-être, dans les autres aspects cliniques de la maladie. La fréquence de ces éruptions a été diversement appréciée, elle semble avoir été assez grande dans certaines épidémies. Parfois l'exanthème est un élément d'un tableau clinique particulier prêtant à confusion avec la typhoïde ou même avec la syphilis secondaire : l'étude de ces formes trouvera sa

place au chapitre IV. Dans d'autres cas, il ne s'agit que d'un signe inhabituel, complétant une symptomatologie par ailleurs typique.

Parfois ce sont des rashes, extrêmement éphémères, érythémateux ou érythémato-papuleux, survenant en règle générale vers la fin de la première semaine, l'aspect étant soit scarlatiniforme (BOTSCHKOWSKY, LEMIERRE, érythème en pèlerine chez le malade de BUY), soit morbilliforme, érythémato-papuleux, comme dans les observations de NELKEN, BECKER (cas III), MAC KINLEY, ROSENTHAL et WENKEBACH; dans cette dernière il y avait un léger prurit, et l'examen sérologique confirma le diagnostic. Parfois même, aspect plus ou moins analogue à celui d'une éruption urticarienne (BROGSITTER, EISMAYER et PUTSCHAR, BERNSTEIN, 29, cas XVI). Il est fait mention du prurit dans une observation de KISSEL et LEPOIRE. Indépendamment des cas où elles apparaissent au cours d'une « forme typhoïde », des taches analogues aux taches rosées lenticulaires ont été observées par LONGCOPE, STEINFELD et GOLDBERG, BALME, LOEWY (16), GLANZMANN, EISMAYER et PUTSCHAR.

Dans certains cas, l'éruption est un peu plus durable. Ce peut être un érythème morbilliforme (PAUL, HÖRING, SADUSK) ou scarlatiniforme (BECKER, SCHEER): un nourrisson suivi par SCHEER eut un exanthème scarlatiniforme et plus tard des arthralgies, le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton avait été recherché en vain, ce qui permit d'éliminer la scarlatine. Ailleurs enfin, érythème faisant penser à l'érythème noueux (THORNTON, LÖHE et ROSENFELD). De même GLANZMANN (106, p. 101) croit pouvoir comparer à l'érythème noueux des taches un peu particulières qu'il a parfois rencontrées: symétriques, arrondies, à centre légèrement surélevé et pâle, à bords plus rouges et

légèrement polycycliques. Chez un nourrisson âgé de un an, elles se produisirent d'abord aux membres supérieurs, à la face d'extension, puis sur les joues. Elles disparurent d'ailleurs rapidement. Parfois, comme chez un malade de RÜDEBECK, l'érythème ne répond à aucun type défini.

Notons encore l'analogie avec l'érythème polymorphe chez un malade de TSAIKOWSKI, le caractère lichénoïde de l'éruption vue par CHAPMANN. BOTSCHKOWSKY a observé un exanthème papulo-vésiculeux. L'herpès est signalé par KORSAKOFF, SCHAEFFER, GLANZMANN (106, p. 48), RUTH GILBERT et COLEMAN. Il s'agissait dans tous ces cas de « fièvre ganglionnaire ». Peut-être une éruption varicelliforme peut-elle se produire et doit-on interpréter comme des cas de mononucléose infectieuse les observations de « réaction lymphatique dans la varicelle », publiées par GOLDMAN (avec leucocytose atteignant 76.750 et lymphocytose à 89 %) et par VAN WESTRIENEN (avec leucocytose à 22.000 et lymphocytose jusqu'à 85 %). Des éruptions purpuriques ont été signalées par DOWNEY et MAC KINLEY (81), KOENIGSBERGER, LEWIN, WILLIAMS (259). Mais un particulier intérêt s'attache à l'exanthème rubéoliforme qui s'associe assez fréquemment, du moins chez l'enfant, au tableau clinique de la « fièvre ganglionnaire » ou, plus rarement, d'une autre forme de la maladie (HÖRSCHELMANN, TIDY, GLANZMANN, PAPONNET et GODAL, DEMANCHE). TEMPLETON et SUTHERLAND, qui ont étudié douze cas d'éruption rubéoliforme au cours de la mononucléose infectieuse, indiquent que la date d'apparition est variable (du troisième au vingtième jour) et qu'on ne constate pas de desquamation. La durée est de trois à sept jours. La répartition un peu différente des adénomégalias (pas d'atteinte du ganglion rétro-auriculaire d'après MAC KINLEY), la chronologie des

accidents ne suffisent pas toujours pour qu'on puisse se prononcer. Malgré des nuances sur lesquelles nous reviendrons, les arguments fournis par l'examen hématologique ne sont pas nécessairement décisifs; enfin, GLANZMANN a insisté sur l'analogie des caractères épidémiologiques des deux affections. Aussi avant que l'on ne disposât d'un critère sérologique, le diagnostic était parfois impossible (DEBRÉ, MESSIMY et BERNARD).

Stomatite. — Depuis JAGIC et SCHIFFNER, de nombreux auteurs ont mentionné la stomatite de la « fièvre ganglionnaire » (BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, HIRSCHFELD, LENHARTZ, SCHWARZ, GLANZMANN). De petites élevures, attribuées par GLANZMANN à des infiltrats lymphocytaires, sont parfois constatées. Nous avons vu que la stomatite pouvait s'accompagner de gingivorragies. Plus caractéristiques sont les ulcérations lenticulaires ou les érosions parfois rencontrées. Il arrive que l'on puisse penser un instant à des plaques muqueuses de syphilis secondaire. Plus souvent, c'est l'aspect d'une stomatite aphteuse qui se trouve réalisé. Indiquons que la lymphocytose est élevée dans la fièvre aphteuse, d'après HITTMAYER, qui note également l'existence de formes anormales par la taille, les caractères de jeunesse ou la disposition plasmocytaire. Il y a assurément quelque analogie entre les propriétés des agents pathogènes des deux maladies.

La langue est parfois analogue à la langue de la scarlatine (ULRICH et BLEYER).

Conjonctivite. — C'est aussi dans la « fièvre ganglionnaire » que la conjonctivite est le plus souvent signalée (SPRUNT et EVANS, GUTHRIE et PESSER, HAAS, CADY, SCHEER, BECKER, SCHULZ). C'est souvent un symptôme précoce et

il peut n'être pas sans utilité diagnostique. En effet, les caractères de cette conjonctivite sont habituellement assez particuliers pour attirer l'attention : unilatéralité (elle siègerait plus souvent à gauche), absence de sécrétion ou exsudation très modérée, aspect presque trachomateux, avec petites granulations arrondies ou ovales pâles, à la surface desquelles on peut distinguer de tout petits points blanchâtres qui ailleurs existent isolés (infiltrât lymphocytaire?). Ailleurs, conjonctivite très aiguë avec congestion marquée, sécrétion importante et adénomégalies occipitales et rétro-auriculaires, se généralisant plus tard. GLANZMANN a observé des formes qu'on pourrait appeler conjonctivales, les autres signes cliniques faisant défaut.

ANTON a insisté sur le pouvoir pathogène du *Bacterium monocytogenes* pour la muqueuse oculaire du lapin et le rapproche de celui que manifeste pour la conjonctive le « *Bacterium monocytogenes hominis* » de NYFELDT, agent probable de la mononucléose infectieuse.

Vulvo-vaginite. — GLANZMANN (106, p. 151) a rencontré des cas d'écoulement qui auraient pu faire penser à une vulvo-vaginite gonococcique. Il n'y avait pas de gonocoque, et les cellules étaient peu nombreuses. LEHNDORFF (153) rapproche de ces faits la présence dans les urines d'éléments attribués à une desquamation des voies urinaires, dans un cas de « réaction lymphatique » rapporté par CORNELIA DE LANGE.

IV. — COMPLICATIONS CIRCULATOIRES.

Les signes cardiaques sont fort rares au cours de la mononucléose infectieuse; un souffle systolique perçu à la pointe ou au foyer mitral est signalé par COTTRELL (cas I),

BLOEDORN et HOUGHTON, LONGCOPE (cas VIII), SPRUNT et EVANS (cas I), STEINFELD et GOLDBERG, ISRAELS, SAPHIR. LONGCOPE trouve en outre une accentuation du second bruit au foyer pulmonaire et des extrasystoles. DU BOIS a décrit un cas dans lequel existait une endocardite, vérifiée à l'autopsie, mais le diagnostic de mononucléose infectieuse paraît fort discutable. Comme nous l'indiquerons en discutant les conclusions pathogéniques que DU BOIS a tirées des constatations faites, il s'agissait vraisemblablement d'une septicémie avec localisation endocarditique. Et le rapprochement avec les observations de PRUEN et de KIRKLAND est hasardeux : car ces auteurs ont signalé en 1910 des cas d'adénite cervicale avec angine et assez fréquemment endocardite plastique, mais ils pensent que ces accidents sont streptococciques et rejettent l'hypothèse de fièvre ganglionnaire, les adénomégalias restant localisées et les troubles digestifs faisant défaut ainsi que la splénomégalie.

La tachycardie est un élément du syndrome basedowien exceptionnellement rencontré. Mais en dehors même des complications méningées, ou de l'ictère, la bradycardie, du moins relative, semble moins rare. HÖRING a noté dans trois cas une dissociation du pouls et de la température, BECKER, EISMAYER et PUTSCHAR ont vu une température à 38°8 coïncider avec un pouls à 84 ou variant de 60 à 80. TIDY signale également des faits analogues.

La tension artérielle a généralement été trouvée normale, parfois légèrement abaissée. Dans les observations de SUCHER et SCHWARZ, déjà signalées (p. 65), une défaillance cardiaque avec œdème du poumon était un élément d'un tableau clinique grave; il en est de même dans le cas

de DAVIDSOHN cité p. 25 (décompensation d'une cardiopathie mitrale).

L'électrocardiogramme a été parfois étudié : SIGON le trouve normal (malgré une légère modification du premier bruit). NORDENSON indique une faible prédominance droite (dans un cas où existait un bref bruit systolique). Chez un malade de LONGCOPE, l'intervalle auriculo-ventriculaire était de 0,14 à 0,16; en outre on notait des extrasystoles et une inversion de l'onde T.

LENHARTZ a vu une thrombo-phlébite survenir au cours de l'évolution d'une mononucléose infectieuse; il est vraisemblable qu'il faut incriminer une surinfection streptococcique, ou une coïncidence.

V. — COMPLICATIONS RESPIRATOIRES.

VON STARCK et MOUSSOUS ont déjà indiqué l'existence possible d'une toux spasmodique, quinteuse : toux coqueluchoïde — la reprise même peut exister — souvent tenace, qu'il était naturel d'attribuer à une compression par des ganglions médiastinaux augmentés de volume. Cette hypothèse a été adoptée par de nombreux auteurs (CHEVALLIER, GORHAM, SMITH et HUNT, GLANZMANN, GOODING, LEHNDORFF, TIDY). L'examen radiologique a permis de la corroborer par la constatation d'ombres vraisemblablement ganglionnaires dans la région hilare : le fait est mentionné par NELKEN, HARVEY (d'après CADY), COTTRELL (cas I), LONGCOPE (cas II), BUTTENWIESER, MAUSBACHER, CASTEX et PAVLOVSKY. Chez le malade de MAUSBACHER (45), la cuti-réaction était négative, ce qui donne une particulière valeur à l'image constatée. Moins probants sont les résultats obtenus, comme nous l'avons vu, par SUCHER et SCHWARZ, chez des sujets

qui n'étaient pas exempts d'antécédents tuberculeux. Toutefois il n'est pas sans intérêt que l'ombre hilare semble, d'après un nouvel examen, avoir rétrocedé à la convalescence.

L'adénomégalie médiastinale peut rester latente alors même qu'elle est visible radiologiquement, comme chez un malade de CADY (cas VIII). Il ne semble d'ailleurs pas que les signes liés, du moins vraisemblablement, à une compression trachéo-bronchique, soient souvent au premier plan du tableau clinique. Habituellement les quintes sont peu nombreuses, et les nuits sont assez tranquilles. Des vomissements peuvent survenir (GLANZMANN). On signale qu'à la différence de ce qui se passe dans la coqueluche, l'expectoration fait défaut et que la durée des intervalles entre les quintes est très irrégulière.

Il ne paraît pas que l'erreur avec la coqueluche ait été couramment commise, du moins à en juger par les faits publiés et malgré la lymphocytose souvent élevée de la coqueluche — généralement sans présence de cellules pathologiques, il est vrai. On ne peut dire s'il existe des cas de mononucléose infectieuse où les signes autres que la toux étant au second plan, le diagnostic de coqueluche a été porté, mais ce n'est pas invraisemblable.

GLANZMANN (106, p. 69), rappelant le rôle que d'aucuns attribuent aux ganglions médiastinaux dans la symptomatologie de la coqueluche, estime que les deux maladies présentent quelques analogies et que les agents pathogènes de l'une et de l'autre doivent être rangés parmi les virus lymphotropes.

Le plus souvent, lorsque des complications respiratoires sérieuses se produisent, la compression ne paraît pas en cause, et on peut affirmer qu'il existe soit une atteinte de

la muqueuse respiratoire, soit même un foyer dans le parenchyme pulmonaire.

La première éventualité est la plus fréquente. Le coryza qui se rencontre chez une proportion appréciable de sujets atteints de mononucléose infectieuse peut être le symptôme initial, comme l'ont indiqué divers auteurs depuis SPRUNT et EVANS, BLOEDORN et HOUGHTON, LONGCOPE, BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, HAAS, GLANZMANN. Il est intéressant de noter avec LEHNDORFF (153) que le coryza est assez rarement signalé chez les sujets présentant une « angine à monocytes » ou à « cellules lymphoïdes ». Cependant, là aussi il existe dans quelques cas de légers signes d'atteinte de la muqueuse nasale (DEUSSING, KÖNIGSBERGER). Des signes cliniques sérieux traduisant apparemment l'évolution d'un processus laryngo-trachéal sont parfois rencontrés (stridor), ou même une laryngite faisant penser au croup, comme chez un enfant de 5 ans suivi par GLANZMANN (106, p. 66), qui présenta une toux aboyante, avec des accès nocturnes, prolongés, de dyspnée. La voix était enrouée, mais non éteinte. Il n'y avait aucun signe pulmonaire. Deux semaines après le début apparut une adénomégalie généralisée. La toux et l'enrouement persistaient encore à ce moment. L'enfant avait présenté une coqueluche dix-huit mois auparavant.

Une bronchite peut accompagner l'évolution d'une mononucléose infectieuse, notamment chez le nourrisson (FEER, GLANZMANN). Le même fait est également signalé chez l'adulte par SIGON (avec expectoration muco-purulente), par M^{me} SCHMIDHEINY (obs. V). Parfois existent des signes pulmonaires en foyer : complication exceptionnelle, il est vrai, mais dont quelques exemples mettent hors de doute la possibilité, sans qu'on sache exactement quel rôle

joue la mononucléose infectieuse dans leur détermination. FEER a vu plusieurs cas de broncho-pneumonie chez le nourrisson; l'évolution fut fatale une fois.

TIDY et DANIEL ont suivi un enfant de neuf ans qui présentait une fièvre élevée, de la tachypnée, de la submatité à la base droite et au sommet gauche. Il n'y avait pas de signes d'auscultation autres qu'une obscurité sthétacoustique à la base droite. L'état de l'enfant fut alarmant pendant un ou deux jours. Il se plaignait en outre de vives douleurs abdominales. Aucune explication satisfaisante de cette symptomatologie n'avait été donnée lorsque la sœur du sujet tomba malade à son tour; chez elle il s'agissait évidemment de mononucléose infectieuse et on pensa que les deux enfants avaient été atteints de la même affection.

Dans une observation de RÜDEBECK, fut constatée radiologiquement une lésion pulmonaire droite : infiltrât à centre paraissant ramolli. Malgré une réaction de Paul et Bunnell positive, l'auteur estime le diagnostic un peu incertain.

Chez le malade d'OTTO, âgé de 26 ans, qui présentait, comme nous l'avons déjà signalé, un léger syndrome basedowien et une orchite, on avait constaté l'apparition, après l'angine, l'adénomégalie et la splénomégalie, de signes pulmonaires : infiltration pneumonique des deux lobes inférieurs, avec expectoration hémoptoïque, puis frottement pleural qui survint au moment où les signes parenchymateux régressaient et qui fut perçu pendant deux jours. KRESTEN a observé une pneumonie lobaire; GOODING, un cas de broncho-pneumonie et un d'atélectasie pulmonaire (?) simulant une pleurésie; ce pourrait être une conséquence de l'adénomégalie trachéo-bronchique. Rappelons

l'existence de signes pulmonaires dans un de nos cas (observation VII).

Après contamination accidentelle, au cours de travaux de laboratoire, un expérimentateur fut atteint d'angine de Vincent avec localisation pulmonaire confirmée radiologiquement et association fuso-spirillaire dans l'expectoration. Sa mère présenta une adénite cervicale avec angine. Il est vraisemblable qu'ici la contamination est due à l'association fuso-spirillaire, si fréquemment rencontrée comme agent d'infection secondaire au cours de la mononucléose infectieuse comme de bien d'autres affections.

Il n'est pas impossible que, dans certaines « angines de Vincent » avec lympho-monocytose sanguine et complications pulmonaires, il se soit agi de mononucléose infectieuse, et que l'aspect de l'angine porte la marque de la surinfection, celle-ci déterminant également la localisation respiratoire. C'est ainsi qu'il convient sans doute d'interpréter les cas de ROHDENBURG. Nous reviendrons sur le rôle attribué par certains à l'association fuso-spirillaire dans l'étiologie de la mononucléose infectieuse.

Des épanchements pleuraux sont signalés par BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN (4 cas). Le cas de CADY (cas III) n'est pas très démonstratif; la pleurésie précéda l'apparition d'une adénomégalie qui resta modérée; aucun détail n'est donné sur les « cellules anormales » qui, découvertes tardivement dans le sang, firent porter le diagnostic de mononucléose infectieuse. La muqueuse buccale et les amygdales, qui n'étaient pas augmentées de volume, paraissaient infectées et on découvrit une sinusite maxillaire.

Il se peut que l'adénomégalie et la pleurésie aient été secondaires à ces foyers infectieux.

Rappelons la pleurésie sèche qui survint chez le malade d'Orto; retenons la possibilité, fort rare, semble-t-il, d'une localisation pleurale au cours de la mononucléose infectieuse; le fait peut être rapproché des atteintes méningée et sans doute péritonéale, parfois observées. Dans des cas de pleurésie sûrement non tuberculeuse et d'étiologie inconnue, tel celui rapporté récemment par AUJALEU et CHON, il y aurait lieu de rechercher les signes cliniques, hématologiques et sérologiques de la mononucléose infectieuse.

CHAPITRE IV

Formes sans localisation apparente

I. — LES SIGNES D'INFECTION GÉNÉRALE.

Quel que soit par ailleurs l'aspect clinique, la fièvre est un des signes fondamentaux de la mononucléose infectieuse. La température est habituellement irrégulière, mais il arrive que la courbe thermique soit en plateau, ou que des accès successifs lui donnent le type pseudo-palustre, déjà rencontré par KORSAKOFF. Variable est également l'intensité de la fièvre, qui peut être très élevée ou très peu marquée. Mais presque toujours c'est un symptôme précoce, et nous nous arrêterons un instant sur les cas où les signes d'infection générale dominent le tableau clinique pendant les premiers jours, le diagnostic n'étant orienté que par l'apparition d'adénomégalias, de splénomégalie, et souvent d'angine. Ce mode de début est assez fréquemment observé. Il est décrit par BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, qui indiquent qu'à ce moment la polynucléose n'est pas rare : d'où une cause d'erreur supplémentaire.

Les myalgies peuvent être vives, surtout au niveau du cou (avec parfois torticolis), de la nuque et avant que les

ganglions ne paraissent augmentés de volume. **SPRUNT** et **EVANS** pensent qu'il existe alors une myosite. Plus rarement, rachialgie, douleurs dans les membres, douleurs osseuses. Si l'invasion a été brusque, accompagnée de frissons, de céphalée, le diagnostic de grippe est souvent envisagé : début pseudo-grippal déjà signalé par **SPRUNT** et **EVANS** (cas II). Il arrive également que l'asthénie soit profonde, la température tendant à devenir oscillante : on soupçonne alors une septicémie, voire une suppuration profonde et on réserve le pronostic (formes septico-adyamiques). Pour peu que le début ait été plus progressif, qu'une épistaxis soit survenue, que le malade soit somnolent, on pense à une typhoïde, hypothèse avec laquelle cadrent les légers signes méningés parfois notés pendant une brève période.

La durée de la fièvre est très variable, elle va de quelques jours à quelques semaines. Il est habituel que son intensité et celle des manifestations qui l'accompagnent décroissent quand les adénomégalias deviennent apparentes. Quant aux modifications hématologiques, elles sont nettes dès le début, ou n'atteignent leur maximum de netteté que lorsque la température commence à baisser. Des phénomènes critiques ont été signalés (**PARK WEST**), mais en général la défervescence se fait en lysis.

Lorsque la leucocytose est élevée, l'entrée en scène des signes ganglionnaires oriente vers le diagnostic de leucémie aiguë. Pendant quelques jours, seules des nuances symptomatiques et hématologiques permettaient de se prononcer, tant qu'on ne disposait pas d'un critère sérologique. L'évolution lève tous les doutes. Aussi **LEHNDORFF** décrit-il comme « leucémoïdes » ces formes où, au moins lors de la première phase de la maladie, l'allure clinique con-

firme les craintes que suffirait parfois à faire naître l'examen de sang.

Il arrive aussi que des signes d'infection générale soient au premier plan beaucoup plus tard : il existe des rechutes ne se manifestant cliniquement que par la fièvre (LEMIERRE). Rarement se trouve ébauché un « syndrome secondaire ». Les arthralgies signalées par GLANZMANN se produisirent au moment de la convalescence. Un nourrisson suivi par SCHEER présenta un mois après le début des signes d'arthrite rhumatoïde. Un malade de SIGON se plaignit à plusieurs reprises de douleurs articulaires. Mentionnons enfin un placard de périostite observé par LEMIERRE.

La fièvre occupe une place particulièrement importante dans la symptomatologie des formes viscérales, souvent sévères dans leur aspect clinique autant que bénignes par leur évolution. Il en était ainsi dans le cas de M. P. : comme nous l'avons noté (observation VII), des accès pseudo-palustres bien caractérisés se produisirent à maintes reprises.

II. — FORMES AVEC ÉRUPTION ROSÉOLIQUE.

Dans plusieurs de ses aspects cliniques, la mononucléose infectieuse peut prêter à confusion avec les infections eberthiennes : par les troubles digestifs, la splénomégalie, l'angine même, voire la dissociation entre pouls et température. Comme nous venons d'y insister, on pense nécessairement à la typhoïde pendant les premiers jours dans nombre de cas. Mais il se peut que le diagnostic reste difficile pendant une grande partie de l'évolution. M^{me} SCHMIDHEINY rapporte une observation (cas 5) dans laquelle la fièvre, les courbatures, la splénomégalie, le catarrhe bronchique

constituent les éléments principaux du tableau clinique. La fosse iliaque droite était sensible à la palpation. L'apparition d'une légère pharyngite n'apportait guère de secours au diagnostic. Mais le séro-diagnostic était négatif, et la leucocytose atteignit 12.240, le pourcentage des éléments mononucléés se tenait autour de 70, avec basophilie marquée du cytoplasma. Chez un malade suivi par CADY (cas V), la céphalée, le malaise général avaient laissé supposer une typhoïde ou un paludisme; mais la quinine fut sans effet et le séro-diagnostic négatif. Et une augmentation de volume des ganglions cervicaux, inguinaux et axillaires se produisit. L'examen du sang permit d'affirmer la mononucléose infectieuse.

Mais ce fut seulement en 1930 qu'à la suite d'une épidémie survenue à Londres, on décrivit une forme bien particulière, évoluant en trois phases, comme l'ont indiqué CANTOR (49) et TIDY (260) : début habituellement soudain, moins souvent progressif, par élévation thermique, céphalée, plus rarement conjonctivite, photophobie, signes méningés. Dans un second stade, apparition d'une éruption roséoliforme ou maculo-papuleuse : taches plus ou moins nombreuses, siégeant sur la face, le tronc, plus rarement les membres, rose pâle, très analogues aux taches rosées de la typhoïde, bien qu'un peu plus grandes (quelques millimètres de diamètre). La courbe thermique à ce moment est généralement en plateau. Enfin, mais seulement dans le courant de la troisième semaine (vers le dix-septième jour), apparaît une adénomégalie généralement discrète. L'angine manque le plus souvent. La réaction de Wassermann est parfois positive. Des observations dans lesquelles la mononucléose infectieuse se présenta sous cet aspect bien particulier ont été publiées par MILLS, EVANS et ROBB,

EISMAYER et PUTSCHAR (cas IV), HOERING, SCHULZ. Il n'est pas besoin d'insister sur la difficulté du diagnostic, qui peut même se poser avec le typhus exanthématique, comme dans le cas suivant.

OBSERVATION XVI

RADFORD ET ROLLESTON (*résumée*)

Jeune fille de vingt-six ans : début par céphalée, nausées, douleurs dans le dos et les jambes; le 5^e jour, apparition d'une éruption maculeuse importante. Le 7^e jour, température à 40°; pouls 106; à l'examen l'éruption a diminué, mais est encore visible; elle siège sur la face, le thorax et l'abdomen; on entend des râles aux deux bases.

Sur le cuir chevelu et sur le corps, on découvre des poux. On pense au typhus exanthématique. Les jours suivants, somnolence, rétention d'urine, la température restant élevée une dizaine de jours, puis tendant à diminuer. Ce n'est que le 25^e jour de la maladie que les ganglions cervicaux postérieurs devinrent douloureux et augmentèrent de volume. Il en fut de même quatre jours après des ganglions axillaires et inguinaux. En outre splénomégalie légère.

Formule leucocytaire : polynucléaires 34 %, grands lymphocytes 56 %, petits lymphocytes 9 %, grands mononucléaires 1 %. Les polynucléaires ont des caractères d'immaturité. La leucocytose (qui ne fut recherchée qu'un peu plus tard) était à 8.320. Le diagnostic de mononucléose infectieuse fut accepté d'autant plus aisément que la réaction de Weil-Félix et le séro-diagnostic de Widal furent négatifs à plusieurs reprises. Réaction de Wassermann positive de même que chez la mère, atteinte, elle aussi, de mononucléose infectieuse, et le père : il est vraisemblable qu'il s'agit d'une coïncidence avec une syphilis héréditaire. A l'hémoculture : bacilles gram négatifs et cocco-bacilles diphtéroïdes ne répondant à aucun type connu et au développement desquels on n'attache pas de valeur.

La mononucléose infectieuse peut donc ressembler à la syphilis secondaire cliniquement quand il existe des taches

rosées, les adénomégalias étant modérément développées et la fièvre peu élevée : il en fut ainsi dans un cas de LENHARTZ. D'autre part, la réaction de Wassermann est parfois positive, et il est de nombreux exemples où, contrairement au cas précédent, il ne peut s'agir d'une coïncidence. Mais les deux causes d'erreur peuvent s'additionner : il en est ainsi dans une observation de SADUSK et une de SAPHIR.

OBSERVATION XVII

SAPHIR (*résumée*)

Homme de 32 ans, adénomégalie importante, peu de fièvre, il existe un souffle systolique. Puis la température monte progressivement jusqu'à 39°3; après une huitaine de jours apparaît une éruption maculo-papuleuse. L'état général s'améliore à ce moment. Les résultats sérologiques auraient pu faire penser au début à un stade pré-éruptif de syphilis secondaire fébrile : en effet les réactions de Wassermann et de Kahn étaient fortement positives. Mais la réaction de Paul et Bunnell est positive (agglutination à 1:32 puis à 1:64). Recherche d'autres agglutinines pathologiques négative. Et l'examen de sang donne le résultat suivant : leucocytes 9.300, polynucléaires 41 %, petits et grands lymphocytes 57 %. Par la suite la leucocytose atteint 12.500.

III. — FORMES FÉBRILES PURES.

A côté de ce qu'on pourrait appeler la forme typhoïde de la mononucléose infectieuse, il faut faire une place aux cas dans lesquels, chez un sujet atteint d'une pyrexie indéterminée, légère ou semblant sérieuse, l'examen clinique reste entièrement négatif, ou peu s'en faut. Aussi, tout en réservant la possibilité de l'apparition ultérieure de signes de localisation, est-on amené à penser, suivant les circonstances, à la grippe épidémique ou à une infection saison-

nière. Il peut du reste s'agir de manifestations peu intenses, et CHEVALLIER envisageait déjà en 1928 comme vraisemblable l'existence de formes frustes, dont un mouvement fébrile passager résume toute l'évolution clinique, et il insistait à juste titre sur la difficulté d'affirmer en telle occurrence le diagnostic sur les seules constatations hématologiques. Cependant, de tels cas furent observés en milieu épidémique, ce qui rendait leur interprétation plus aisée et plus sûre. CADY, WEBER et BODE, STEPP et WENDT, purent donc abandonner l'hypothèse de grippe pour celle de mononucléose infectieuse chez des malades qui, après un début brutal, présentèrent de la fièvre, des myalgies, parfois une légère angine, sans aucun autre signe clinique, mais avec mononucléose élevée et présence de lymphocytes anormaux dans le sang. Cependant, quelque doute subsistait, et l'on ne pouvait affirmer sans réserve que les « gripes avec réaction lymphatique » entraient dans le cadre de la mononucléose infectieuse.

Aujourd'hui, l'existence d'un critère sérologique permet d'assurer que le tableau clinique de la maladie peut se réduire à l'élévation thermique et aux signes communément observés lors de toute affection fébrile. Chez un sujet de 41 ans suivi par HATZ et n'ayant présenté que de la fièvre et pendant deux jours une légère angine rouge, l'examen hématologique montre au neuvième jour des signes de mononucléose infectieuse; la lymphocytose varie de 67 à 81 %, beaucoup de lymphocytes sont atypiques. La réaction de Paul et Bunnell est positive, la réaction de Wassermann également : elles devinrent négatives en même temps. La réaction de Kline était négative. Nous pouvons apporter un nouvel exemple de forme fébrile pure de mononucléose infectieuse.

OBSERVATION XVIII

(due à M. le Docteur LAYANI)

Nous sommes appelé le 15 mai 1940 auprès de M^{me} S..., âgée de 32 ans, qui présente depuis une quinzaine de jours un état fébrile dont la cause demeure inconnue. Un mois avant le début des troubles, accouchement normal. Aucun incident pendant la grossesse, suites de couches normales. L'allaitement avait dû être interrompu après quelques jours en raison de l'état des seins.

La maladie a commencé au début du mois par des maux de tête exagérés par les mouvements. Il existait en outre une lassitude très marquée. La température ne fut prise que le quatrième jour, elle était à 39°6. Le médecin cherche en vain l'origine de cette pyrexie. L'aspect de la gorge est normal. Il n'y a pas de douleur ni d'œdème d'un membre inférieur et pas de troubles digestifs ni urinaires; les urines recueillies par sondage ne contiennent pas d'albumine et pas de pus. On ne trouve aucun germe à l'examen direct. On immobilise provisoirement la malade, de crainte d'une phlébite.

Lorsque nous la voyons, M^{me} S..., qui se plaint toujours d'une céphalée très vive, surtout frontale, accompagnée de vertiges, paraît extrêmement fatiguée. Elle est pâle, répond difficilement aux questions qu'on lui pose. Il existe une anorexie absolue. Il n'y a pas d'amaigrissement notable. La température vespérale était, la veille, à 38°2. On ne trouve aucun signe d'angine, aucun foyer pulmonaire, aucune adénomégalie cervicale, axillaire ou inguinale. La langue est saburrale, l'abdomen souple, indolore, non météorisé. La rate est perceptible sur deux travers de doigt. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal, sa limite supérieure ne semble pas déplacée. Il n'est pas douloureux. Les réflexes sont normaux.

En résumé, examen clinique négatif. Les urines sont claires, on n'y décèle ni albumine, ni sucre, ni pigments et sels biliaires. En l'absence de toute localisation apparente on ne peut exclure le diagnostic peu satisfaisant d' « infection saisonnière ». Toutefois, ayant en mémoire le cas tout récent rapporté plus haut (observation VII), nous demandons un examen hématologique et sérologique dont voici le résultat :

Hématies : 5.640.000

Hémoglobine : 85 %

Valeur globulaire : 0,75

Leucocytes : 6.750

Polynucléaires neutrophiles : 40,5

— éosinophiles : 2

— basophiles : 0,5

Lymphocytes : 5

Moyens mononucléaires : 31,5

Monocytes : 18,5

Cellules-souches : 2

Légère anisochromie, quelques globules hypercolorés. Poïkilocytose, nombreux globules piriformes, nombreux leucocytes altérés : 21 sur 100

Réaction d'agglutination

sérum seul 2222221110

sérum + rein de cobaye 2222221100

sérum + glob. de bœuf 1000000000
1280 unités

réaction fortement positive.

La prédominance des cellules mononucléées était déjà assez frappante étant donné la température élevée des jours précédents; il s'y joignait le fait que la réaction de Paul et Bunnell se montrait fortement positive (Dr DEMANCHE). Il s'agissait donc d'une mononucléose infectieuse se manifestant uniquement par un épisode fébrile dont nul signe clinique ne permettait de déterminer l'origine. L'évolution fut favorable. La température qui était déjà presque revenue à la normale, après trois semaines de maladie, demeura aux environs de 37°. Les forces revinrent. M^{me} S..., ayant quitté Paris peu après, ne put être suivie que quelques jours.

A côté des cas dans lesquels, l'adénomégalie faisant défaut, une localisation viscérale apparaît au cours d'un état infectieux, il en est donc où la fièvre seule traduit l'évolution de la maladie. Le diagnostic n'en peut pas moins être tenu pour assuré, sur la foi des signes sérologiques et hématologiques, lorsque ceux-ci sont concordants.

CHAPITRE V

Caractères généraux, diagnostic et traitement des formes viscérales

I. — CARACTÈRES COMMUNS AUX DIVERSES FORMES VISCÉRALES.

Si diverses que soient les manifestations atypiques qui peuvent se produire au cours de l'évolution de la mononucléose infectieuse, en l'absence des signes classiques, elles ont en commun certains caractères qui donnent quelque cohésion au groupe un peu disparate des formes viscérales et lui assurent une place particulière, non seulement par rapport aux syndromes voisins d'étiologie différente, mais aussi à l'intérieur même du cadre de la maladie.

Fréquence et circonstances étiologiques. — Sur la fréquence des formes viscérales de mononucléose infectieuse, nous ne possédons aucune donnée précise : elles ne sont assurément pas exceptionnelles, comme le montre le nombre des faits recueillis en quelques années, depuis que l'on dispose d'un critère sérologique. Et il est probable qu'elles passent facilement inaperçues et qu'elles paraîtraient moins rares, si le diagnostic était toujours fait. Mais il est

peu vraisemblable qu'elles soient d'observation courante; en effet, les très nombreux examens de contrôle pratiqués par les auteurs qui ont étudié la réaction de Paul et Bunnell n'ont pas donné beaucoup de résultats positifs inattendus. Et, à s'en tenir à l'examen hématologique, il est digne de remarque que l'existence d'une mononucléose relative au cours d'affections fébriles a toujours paru rare, sauf dans certaines infections déterminées.

Dans une étude d'ensemble publiée en 1932, SCHWARZ ne rapporte pas beaucoup d'exemples de tels faits en dehors de ceux dont l'étiologie est clairement établie et de ceux qui, rangés sous la rubrique « fièvre ganglionnaire » et « angine avec réaction lymphatique », correspondent à des cas de mononucléose infectieuse typique. Les observations ne sont pas très nombreuses que l'on est tenté de rapprocher des formes atypiques de mononucléose infectieuse, l'origine de la « réaction lymphatique » étant restée douteuse.

Au surplus, les discussions rétrospectives ne sauraient avoir autant d'intérêt que des recherches systématiquement faites avec les moyens diagnostiques dont on dispose aujourd'hui. Nous n'avons néanmoins pas cru inutile de rapporter, à côté de faits récents d'interprétation aisée, des faits anciens d'interprétation plus douteuse, mais qui trouveront peut-être leur équivalent à l'avenir dans des cas où une réaction de Paul et Bunnell positive permettra d'être affirmatif.

On peut par contre, dès maintenant, se faire quelque idée de la fréquence des manifestations viscérales caractérisées au cours des formes typiques; il n'existe pas encore de statistique très étendue constituée postérieurement à l'introduction de l'examen sérologique en pratique cou-

rante, mais on se rend facilement compte que, dans une proportion importante des observations publiées, la symptomatologie est plus complexe que dans les descriptions réduites aux signes les plus classiques : fièvre, adénomégalie, angine, splénomégalie.

Des déterminations viscérales au cours de la mononucléose infectieuse semblent pouvoir se rencontrer à tout âge. Les signes cutanéomuqueux semblent exister plus souvent chez l'enfant, les éruptions roséoliformes mises à part. Il en est de même de l'hépatomégalie et des troubles digestifs. Par contre, l'ictère paraît moins rare chez l'adulte. Les formes viscérales pures, non accompagnées d'adénomégalias, sont observées peut-être plus couramment chez des sujets de plus de trente ans, c'est-à-dire à un âge auquel la maladie n'est pas couramment observée sous son aspect habituel. Il est vraisemblable que l'aptitude réactionnelle du tissu lymphoïde est alors à la fois moindre que celle de l'enfant et de l'adolescent et différente dans ses modalités d'expression. Toutefois, il arrive que la mononucléose infectieuse évolue, sans aucune particularité notable dans son allure clinique, chez des sujets âgés : trois des malades de TIDY et MORLEY (sur 464) avaient dépassé quarante ans; une observation de DOWNEY et STASNEY (82, cas V) avec examen sérologique et biopsie ganglionnaire, concerne une femme de 69 ans.

Notons d'autre part que les déterminations viscérales, quand elles se produisent chez l'adulte, sont généralement mal tolérées et que l'ensemble clinique donne une impression de sévérité. Il est possible que leur apparition soit favorisée par une atteinte antérieure (notamment dans notre observation VII et dans celle de CREAGH).

Chez le nourrisson, la mononucléose infectieuse a été

constatée à partir de quatre mois (SCHIFFER); la gastro-entérite, les manifestations respiratoires semblent assez habituelles dans les cas rapportés. d'ailleurs peu nombreux.

Caractères cliniques. — Malgré la grande variété de leurs aspects, les formes viscérales de la mononucléose infectieuse sont comparables entre elles par leur allure clinique. Aussi leur diagnostic n'est-il pas uniquement hématologique et sérologique; l'interrogatoire et l'examen aident à orienter les recherches de laboratoire. Indiquons d'abord l'apparition des symptômes en automne ou plus souvent au printemps, et ceci bien que les épidémies caractérisées aient été rares ces dernières années : on peut toutefois parler de petites épidémies vernales, devant la multiplicité des cas observés vers le mois d'avril. L'existence de prodromes parfois très prolongés est classique; elle n'est ni constante, ni caractéristique. Ce qu'on sait de la durée de l'incubation et de la rapidité de l'invasion dans les cas épidémiques rend peu vraisemblable que cette période prodromique atteigne couramment une durée de plusieurs semaines, comme certains l'ont avancé. Le début est généralement brutal, parfois progressif, et la localisation viscérale devient apparente très vite, ou au bout de quelques jours. Mais le symptôme le premier en date est presque toujours la fièvre; elle existe chez tous les malades, et c'est là le plus important des caractères cliniques communs à toutes les formes de mononucléose infectieuse. Elle peut être légère, mais elle ne manque jamais. Seules font exception de très rares observations, ne mentionnant du reste aucune détermination viscérale sérieuse, et recueillies au cours d'épidémies, à la faveur d'une recherche systématique des cas frustes. Beaucoup plus souvent, la fièvre est

élevée, les oscillations sont marquées. L'aspect de la courbe thermique est habituellement irrégulier. Parfois cependant température en plateau (forme typhoïde) ou accès pseudo-palustres (observation VII). L'atteinte de l'état général est tantôt modérée, tantôt prononcée : la seconde éventualité est la plus fréquente dans les formes viscérales, et il arrive qu'on ait l'impression d'une infection grave. Cependant, il est exceptionnel que l'adynamie soit absolue, la prostration marquée. La tension artérielle n'est abaissée que modérément, sauf dans les observations de SUCHER et SCHWARZ et dans une de celles de DAVIDSOHN.

La splénomégalie est perceptible dans la plupart des cas, mais non dans tous. Enfin, même dans les formes qu'on dénomme légitimement viscérales pures peuvent exister une légère rougeur de la gorge, une stomatite, une conjonctivite, ou des ganglions roulant sous le doigt, sans qu'on puisse affirmer que cette légère augmentation de volume est pathologique. Ces signes même discrets peuvent attirer l'attention. Ou bien ils paraissent dénués d'importance : l'aspect clinique reste très différent de celui de la mononucléose infectieuse classique.

Si la plupart des caractères cliniques, en dehors de la fièvre, sont contingents, en revanche, l'évolution est très sensiblement analogue dans tous les cas. La durée moyenne en est de deux à trois semaines, les rechutes sont assez fréquentes, et on a insisté sur leur valeur diagnostique. Elles sont brèves, peuvent se répéter. Il est intéressant de constater qu'elles surviennent sur un mode souvent différent de la manifestation initiale : tantôt elles sont purement fébriles, ou à peine ébauchées cliniquement et surtout hématologiques, tantôt des signes apparaissent qui

faisaient défaut antérieurement, tandis que la symptomatologie première ne se reproduit pas.

Mais le fait fondamental est le constant aboutissement vers la guérison. Affirmer une mononucléose infectieuse, c'est porter sans réserve un bon pronostic, si sévère que soit momentanément l'état du malade. De là l'intérêt d'un diagnostic précoce entre les formes viscérales de l'affection et les maladies parfois graves dont elles se rapprochent cliniquement.

La guérison est toujours complète après quelques semaines; l'asthénie peut persister pendant la convalescence, ainsi qu'une anémie légère. Mais tout rentre rapidement dans l'ordre, et il n'y a jamais de séquelles. L'infection secondaire, qui explique les rares exemples d'évolution fatale, n'est le fait que des formes avec forte angine.

C'est également l'infection secondaire qui détermine la suppuration d'un foyer ganglionnaire ou autre, fort rarement rencontrée du reste, comme y ont insisté tous les auteurs, à l'exception de ceux qui ont rattaché à l'affection des faits qui n'ont avec elle qu'une similitude superficielle (angine streptococcique avec adénite notamment). On peut dire que l'absence de tendance suppurative est un des caractères fondamentaux de la mononucléose infectieuse.

Hématologiquement et sérologiquement, l'analogie entre les formes atypiques et classiques de la mononucléose infectieuse est complète. C'est sur cette constatation que repose le diagnostic et que se fonde la démonstration de l'identité nosologique, comme nous l'indiquerons dans la deuxième partie. Nous voudrions néanmoins signaler une certaine différence dans les résultats de l'examen de sang en ce qui concerne la leucocytose : on sait que le nombre des globules blancs s'élève, modérément en général, dans

la mononucléose infectieuse. Ce n'est du reste pas, loin de là, le plus important ni le plus constant des signes hématologiques. Mais, dans les formes viscérales pures, il est particulièrement fréquent que la leucocytose soit normale ou même basse, ce qui s'explique sans doute par l'absence d'adénomégalias, un certain parallélisme semblant exister entre le degré de la leucocytose et le volume des ganglions lymphatiques.

Il est vrai que les formes viscérales ont souvent été considérées comme des formes topographiques, au même titre que les formes axillaires et que les formes inguinales ou à début inguinal (RAVAUT, BOULIN et RABEAU, CHEVALLIER, JEAN BERNARD, RAMOND, SABRAZÈS et SARIC), ces dernières prêtant à confusion avec la maladie de Nicolas-Favre et, plus rarement, avec la syphilis. La possibilité d'adénomégalias médiastinales n'est pas douteuse, nous l'avons vu. Il est rare que les ganglions mésentériques soient palpables, à en juger du moins par les publications récentes, mais il est probable que leur hypertrophie n'est pas exceptionnelle. Mais, dans la plupart des cas atypiques, la localisation viscérale proprement dite est certaine, alors que l'existence d'adénomégalias profondes est hypothétique.

II. — DIAGNOSTIC.

L'étape clinique. -- Tels sont les caractères cliniques sur l'ensemble desquels repose la première orientation diagnostique; ajoutons aux symptômes et au mode évolutif un élément de grand poids : le résultat négatif de l'enquête étiologique. L'hémoculture demeure négative; il en est de même du séro-diagnostic des infections typhique et paratyphiques, mélitococciques, du paludisme, etc... Et c'est par-

fois en recherchant la polynucléose symptomatique d'une suppuration profonde qu'on remarque dans la formule sanguine les particularités qui font envisager l'hypothèse de mononucléose infectieuse. Rappelons les principales erreurs qui peuvent être commises. L'ictère prête à confusion avec les ictères typho-paratyphiques, spirochétosiques, mais surtout avec l'ictère catarrhal ou infectieux bénin de cause indéterminée, lorsque les premières recherches étiologiques ont été vaines. L'hépatomégalie peut être attribuée à une amibiase, une syphilis hépatique fébrile, voire une cirrhose avec poussée thermique, mais sans ascite, ou à un foie cardiaque. La splénomégalie peut orienter vers le paludisme, le Kala-azar, la maladie hémolytique, la maladie de Hodgkin, ou une maladie de Hanot à son début. Les formes digestives simulent soit les entéro-colites les plus banales, soit la typhoïde, soit la dysenterie; parfois on craint une péritonite tuberculeuse, mais surtout, nous l'avons vu, on discute souvent une indication opératoire, l'appendicite étant considérée comme probable. La néphrite, qui ne se rencontre guère isolée, fait plutôt penser à une angine streptococcique. Dans des cas de méningo-encéphalite, le diagnostic d'encéphalite épidémique a été envisagé. Nous ne citerons pas les diverses formes de méningite lymphocytaire avec lesquelles une méningite due à la mononucléose infectieuse risque d'être confondue, ni les erreurs auxquelles prêtent les éruptions qui peuvent apparaître. La toux spasmodique fait discuter la coqueluche, voire la tuberculose, et les signes de bronchite sont susceptibles d'être interprétés comme arguments en faveur d'une infection saisonnière ou d'une typhoïde.

Quant aux signes d'infection générale, rappelons qu'ils amènent à envisager la typhoïde, la typhobacillose, la

granulie à forme typhoïde, les mélitococcies, la grippe épidémique, les infections saisonnières, les septicémies à pyogènes; parfois aussi le paludisme (HULSHOFF), le typhus exanthématique, une suppuration profonde, une pyélonéphrite au début, voire une syphilis secondaire fébrile, l'existence d'une réaction de Wassermann positive pouvant rendre quasi impossible la distinction. En certaines régions, la fièvre dengue et la tularémie s'ajoutent à cette liste.

Nous nous contentons d'énumérer ces diverses affections sans reprendre, à propos de chacune d'entre elles, une discussion qui est sans issue, si on néglige de recourir aux examens complémentaires. Nous avons déjà signalé les principaux arguments cliniques qui peuvent plaider pour la mononucléose infectieuse. Confrontés avec les résultats hématologiques, ils ne seront pas sans valeur, mais isolés, ils sont de peu de secours. Le diagnostic clinique est impossible dans ces formes atypiques, et seule la formule leucocytaire permettra de s'orienter. Encore faut-il ne pas se laisser tromper par la polynucléose initiale, souvent trouvée, qui cédera vite la place à une prédominance des éléments mononucléés : il importe donc, au moindre doute, de demander un nouvel examen.

L'étape hématologique. — En fait, la question du diagnostic de la mononucléose infectieuse ne peut être utilement débattue que lorsqu'on est en possession d'une formule leucocytaire, montrant la présence du symptôme fondamental : la mononucléose élevée (1). Peu importe, du moins en première approximation, qu'il paraisse s'agir de lym-

(1) Dans l'expression « mononucléose infectieuse », « mononucléose » s'entend de l'ensemble des cellules mononucléées : c'est en ce sens que nous emploierons le mot, groupant sous la même rubrique en première approximation, les lymphocytes, les monocytes, et toutes les formes qui leur sont apparentées. La discrimina-

phocytes, de monocytes ou d'éléments franchement anormaux. Le fait essentiel est que la polynucléose relative est anormalement basse, la mononucléose atteignant ou dépassant 50 % (dans la première enfance, seuls des chiffres plus élevés ont de la valeur). Nous reviendrons plus en détail sur les modifications hématologiques au cours de la mononucléose infectieuse, et nous nous bornerons ici à envisager les éléments du diagnostic en pratique courante.

Deux éventualités peuvent se présenter: la leucocytose est élevée ou non.

Dans le premier cas (leucocytose dépassant 10.000), le champ des hypothèses est limité. Il est peu de maladies qui déterminent une mononucléose relative élevée avec hyperleucocytose. Signalons la sixième maladie (fièvre de trois jours du nourrisson avec exanthème critique et mononucléose élevée). La grippe, la typhoïde, les oreillons, la coqueluche, la scarlatine, s'accompagnent exceptionnellement d'une telle « réaction lymphatique », et nous avons vu que cliniquement ces affections pouvaient être parfois simulées par la mononucléose infectieuse. On s'est demandé si celle-ci n'était pas la cause de presque tous les cas d'infection curable avec grosse « réaction lymphatique ». C'est là une question nosologique autant qu'un problème diagnostique. Elle est résolue dans chaque cas particulier par l'examen sérologique; il semble que les « réactions lymphatiques » avec hyperleucocytose soient rares dans les maladies bénignes autres que la mononucléose infectieuse. Et elles s'en distinguent hématologiquement en ce que les

tion entre tous ces éléments est assurément très intéressante, mais il vaut encore mieux y renoncer que de compter comme monocytes ou plasmocytes des lymphocytes anormaux: la distinction est difficile dans le cas particulier de la mononucléose infectieuse, et nous verrons que les auteurs qui ont étudié les lames avec le plus de soin ne sont pas toujours d'accord entre eux.

lymphocytes normaux sont plus nombreux que les éléments pathologiques, qui jouent au contraire le rôle principal dans la mononucléose infectieuse. Les septicémies à pyogènes, la tuberculose, certaines « lymphadénies » prêteraient à confusion lorsque la mononucléose est élevée, si des arguments, cliniques pour celle-ci (évolution chronique), cliniques et bactériologiques pour celles-là, ne permettaient de préciser l'origine de l'anomalie sanguine décelée. Au surplus, il s'agit de faits extrêmement rares, et, en outre, le nombre des lymphocytes anormaux est moins élevé que dans la mononucléose infectieuse.

En pratique, l'examen hématologique, lorsqu'il y a leucocytose élevée, ne laisse guère à éliminer que la rubéole parfois, la leucémie aiguë beaucoup plus souvent.

Lorsque parmi les symptômes figure une éruption rubéoliforme — ce n'est pas très fréquent — il peut être très difficile de se prononcer. Cependant, à côté des nuances cliniques et des arguments épidémiologiques, il est des nuances hématologiques : les éléments rencontrés sur les lames, dans la mononucléose infectieuse, sont habituellement très différents les uns des autres : aspect « bigarré » de la lame. En outre, si, dans la mononucléose infectieuse, beaucoup de cellules ont une « tendance plasmocytaire », sur laquelle plusieurs auteurs insistent, en revanche, les plasmocytes typiques sont peu nombreux, tandis qu'ils occupent une grande place dans la formule leucocytaire de la rubéole. Le diagnostic n'en est pas moins très malaisé, sans le secours de l'examen sérologique. (Voir DEUMIÉ, BRUMPT et THOMAS.)

Plus important et plus fréquemment posé est le problème de la distinction entre la leucémie aiguë et la mononucléose infectieuse.

Cliniquement, les formes viscérales, hépato-spléniques sont de celles qui peuvent le plus prêter à confusion, lorsque la température est élevée, l'état général grave. Certes, la prostration est moins marquée, la leucocytose moins élevée que dans la leucémie aiguë typique. Mais on sait que tous les signes ne se trouvent pas réunis les premiers jours, et c'est à ce moment que le diagnostic est délicat. Les hémorragies manquent le plus souvent dans la mononucléose infectieuse, mais une légère tendance hémorragique existe parfois, nous l'avons vu. L'angine, les adénomégalies peuvent faire défaut dans les deux cas. Des douleurs osseuses marquées, des leucémides sous-cutanées seraient en faveur de la leucémie, mais ce ne sont pas des symptômes constants. Hématologiquement, l'absence d'anémie est l'élément différentiel capital : il est absolument exceptionnel au cours de la mononucléose infectieuse d'observer une anémie précoce, même légère, et jamais la diminution du nombre des hématies n'est très importante : l'erreur ne peut donc être commise qu'avec une leucémie aiguë sans anémie marquée, éventualité rare. Le degré élevé de la leucocytose est contre la mononucléose infectieuse, mais une leucocytose aux environs de 30.000, de 20.000 ou même au-dessous peut se voir dans les deux maladies (il existe même des leucémies aiguës leucopéniques). L'examen attentif des lames de sang fournit des renseignements précieux : l'aspect est beaucoup plus monotone dans la leucémie que dans la mononucléose infectieuse, où le plus souvent les éléments rencontrés sont variés. En outre, il y a peu ou même point de cellules jeunes, mais l'appréciation de ce fait est assez délicate, les critères de juvénilité variant avec les auteurs. Nous ne faisons que signaler ici cette discussion. Au total, le nom-

bre des cas où le diagnostic clinique et hématologique est impossible, est très restreint. Autrefois, l'évolution seule permettait de se prononcer. Aujourd'hui, l'examen sérologique apporte la certitude.

Il n'y a pas grande différence à faire, en ce qui concerne le diagnostic avec la mononucléose infectieuse, entre les leucémies à tendance lymphoïde et à tendance monocyttaire : la leucémie à monocytes ressemblerait particulièrement, d'après certains auteurs, à la mononucléose infectieuse. En fait, l'erreur ne semble pas avoir été commise souvent.

Lorsque la leucocytose est normale ou basse, la difficulté est plus grande : on est en présence d'une leucopénie avec mononucléose relative élevée, c'est-à-dire avec mononucléose absolue à peu près normale ou même légèrement abaissée, et surtout granulocytopénie. Une telle formule leucocytaire est habituelle au cours de la typhoïde, des mélitococcies, des oreillons, de la coqueluche, de la variole, de la varicelle, de la rougeole.

Lorsque le doute existe cliniquement, ce qui est le cas dans diverses formes viscérales et atypiques, l'examen hématologique ne permettra pas de le lever si on s'en tient aux résultats quantitatifs. Ici encore c'est le grand nombre des lymphocytes anormaux, la diversité des éléments rencontrés qui doivent être retenus. Mais il ne s'agit que de nuances qu'une étude même attentive ne permet pas toujours d'interpréter.

Enfin, de même que dans les formes avec leucocytose élevée on peut craindre une leucémie aiguë, dans les formes leucopéniques le diagnostic se pose avec l'agranulocytose ou du moins les granulocytopénies graves (ELMENDORFF-NIELSEN, NYFELDT, WAITZ et HÖRNER). Les arguments

sont du même ordre dans les deux cas : absence d'anémie, d'hémorragie, état général moins profondément atteint. A dire vrai, le problème n'est guère envisagé que lorsque l'angine est au premier plan, et nous ne signalons ici que pour mémoire cette discussion, parfois délicate, car la granulocytopénie peut être très marquée au cours de la mononucléose infectieuse, et une réaction plasmo-monocytaire est signalée dans de nombreux cas d'agranulocytose. Malgré les caractères un peu différents des cellules, l'erreur peut être commise. On a publié des observations d'« angine à monocytes passée à l'agranulocytose ».

L'étape sérologique. -- En pratique, toutes les erreurs ou presque sont évitées par l'examen sérologique. Nous avons déjà insisté sur son grand intérêt, et nous reviendrons sur la question de la nature des agglutinines en cause. Rappelons simplement ici que, seule, une réaction d'agglutination de Paul et Bunnell positive permet d'affirmer catégoriquement la mononucléose infectieuse; les très rares erreurs auxquelles pourraient prêter des résultats positifs en dehors de la mononucléose infectieuse sont évitées par la confrontation des résultats hématologiques et sérologiques. Et la réaction n'est jamais positive dans la leucémie aiguë et l'agranulocytose. Quant aux résultats négatifs, ils ne permettent d'éliminer la mononucléose infectieuse que si la prise de sang n'a pas été faite dans les tout premiers jours. Faut-il nécessairement, si la réaction reste négative pendant toute la durée de l'évolution, rejeter un diagnostic de mononucléose infectieuse cliniquement et hématologiquement probable? Nous reviendrons sur l'intérêt nosologique de cette question.

Retenons qu'en pratique on ne peut guère poser le diag-

nostie de « forme viscérale de mononucléose infectieuse », en présence d'un tableau clinique atypique, lorsque les résultats sérologiques demeurent négatifs.

III. — TRAITEMENT.

Aussitôt que le diagnostic est posé, il convient de se montrer sobre d'interventions thérapeutiques dans une maladie dont l'évolution spontanée est constamment favorable. Il y a quelques années, la radiothérapie était quelquefois conseillée. Il nous paraît tout à fait superflu d'y avoir recours, notamment dans les formes viscérales. Les auteurs qui l'ont préconisée avaient du reste surtout en vue l'irradiation des amygdales, dans les cas où leur atteinte est évidente. Et peut-être ne s'agissait-il pas toujours de mononucléose infectieuse vraie, car la maladie était alors moins bien individualisée qu'aujourd'hui.

Le traitement médicamenteux doit être réduit au minimum. La quinine peut être recommandée, de même que les antithermiques les plus divers : leur rôle est uniquement palliatif. Dans une observation de CADY, on avait cru à un paludisme et la quinine fut sans effet. STANNUS et FINDLAY, ELLIS (247) signalent des résultats très remarquables par l'emploi du M. et B. 693 (sulfapyridine) : action très rapide, peut-être spécifique selon eux. Il y aurait intérêt à l'expérimenter sur une plus vaste échelle. Mais il faut compter avec les accidents d'intolérance médicamenteuse; MONTOMO, FORTUN et CHEDIAK ont rapporté un cas d'ailleurs bénin d'anémie hémolytique au cours d'une « angine à monocytes », traitée par le sulfanilamide, la formule blanche n'ayant du reste pas été influencée. On ne peut dire si la mononucléose infectieuse favorise l'apparition de telles

manifestations. Certaines éruptions décrites par LÖWE et ROSENFELD, GLANZMANN, MAC KINLEY ne sont peut-être pas sans rapport avec l'administration d'antithermiques. Dans notre observation VII se trouve mentionnée une éruption d'urticaire après absorption d'antipyrine.

L'asthénie de la période d'état de la convalescence, particulièrement prononcée dans certaines formes viscérales, sera combattue par l'extrait de quinquina, la liqueur de Fowler, etc... Le cacodylate de soude, utilisé dès le début, contribuerait également à stimuler la granulopoïèse. Dans le même sens, on pourrait éventuellement prescrire le nucléinate de soude, les nucléotides pentosiques.

FRIEDEMANN et ELKELES ont employé le sublimé à très petites doses (quinze gouttes de solution au millième par jour) dans ceux des cas d'« angine avec réaction mononucléaire » pour lesquels échouait le traitement arsenical.

Il faut sans doute utiliser avec LEMIERRE les arsénobenzènes comme topique dans les formes avec angine et proscrire leur emploi par voie parentérale, notamment dans les formes viscérales. De même, la vaccinothérapie n'aurait d'intérêt que dans les cas avec infection secondaire. Enfin rien ne permet de penser qu'une « opothérapie ganglionnaire » ait chance d'être efficace.

WILLIAMS (259) a utilisé le sérum de convalescent. Récemment HURIEZ (Soc. de Méd. du Nord, 25 janvier 1911), rappelant les résultats de LASSEN et THOMSEN, rapporte un succès obtenu dans une forme grave, avec angine nécrotique et tendance hémorragique, et réaction sérologique positive; le « donneur de sérum » avait présenté une forme hépato-splénique.

DEUXIÈME PARTIE

LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE ET SA SITUATION NOSOLOGIQUE

CHAPITRE I

Les diverses formes cliniques de la mononucléose infectieuse

La maladie qu'on s'accorde aujourd'hui à désigner sous le nom de mononucléose infectieuse possède des variantes cliniques nombreuses et nettement distinctes. Les diverses formes ont été décrites indépendamment les unes des autres, et leur parenté n'a pas toujours été admise sans débat. L'étude clinique n'avait permis que d'isoler chacune d'entre elles, un peu imparfaitement sans doute : dans chacune des formes, des cas de mononucléose infectieuse se trouvaient probablement réunis à d'autres qui n'entrent

pas dans le cadre de la maladie, telle qu'elle est définie aujourd'hui grâce aux critères hématologiques et sérologiques dont nous disposons.

Sans reprendre un historique exposé en détail dans les monographies de CHEVALLIER, de GLANZMANN, de LEHNDORFF et SCHWARZ (153), et de SCHWARZ (237), ainsi que dans le mémoire de TIDY, rappelons les étapes qui ont marqué le progrès de nos connaissances sur la mononucléose infectieuse et ont amené à rassembler sous ce nom ou sous d'autres des faits quelque peu disparates de prime abord.

L'aspect sous lequel l'individualité de la maladie a été pour la première fois reconnue est celui de la « fièvre ganglionnaire » de l'enfance isolée par PFEIFFER en 1889. Des caractères cliniques qui se trouvent dégagés dans cette étude, retenons la disproportion déjà notée entre l'angine et les adénomégalias, l'existence de splénomégalie, surtout les caractères épidémiologiques qui témoignent le mieux de l'autonomie de l'affection. Il manque à cette description la généralisation de l'atteinte ganglionnaire (celle des ganglions mésentériques étant toutefois soupçonnée). Des épidémies analogues furent étudiées notamment par PARK WEST et par KORSAKOFF. La conception de PFEIFFER ne fut néanmoins pas admise par tous les auteurs, sans doute parce qu'aucun critère rigoureux ne permettait de séparer la fièvre ganglionnaire des réactions auxquelles peuvent donner lieu des angines diverses, en particulier streptococciques. Avec COMBY, GOUINON, SCHLEISSNER, beaucoup d'auteurs se refusèrent à admettre une distinction en faveur de laquelle avaient cependant déjà été développés des arguments cliniques de valeur. L'autonomie de la fièvre ganglionnaire — reconnue en France en 1906 par CHENISSE — aurait certainement été moins souvent contestée si l'on

avait réservé cette appellation à des cas vraiment analogues à ceux de PFEIFFER.

C'est à un tout autre domaine de la pathologie que semblaient appartenir les observations dont celle de TÜRK fut la première en date, et dans lesquelles le diagnostic de leucémie aiguë ayant été posé, on eut la surprise d'assister à une évolution favorable. De tels faits sont plus fréquents chez l'adolescent et l'adulte jeune que chez l'enfant. Parmi les termes qui furent proposés pour l'appellation de ce syndrome, citons ceux de « leucémie aiguë terminée par la guérison », de « lymphadénose aiguë curable ». Celle de « mononucléose infectieuse », utilisée par SPRUNT et EVANS, prévalut et sert généralement aujourd'hui à désigner la maladie dans son ensemble. Il doit être entendu que le mot « mononucléose » signifie ici augmentation du pourcentage des cellules mononucléées dans leur ensemble, sans préjuger de leur origine lymphoïde ou réticulo-endothéliale.

L'angine à monocytes telle que la décrivirent en 1922 SCHULTZ et BAADER ne se confond absolument ni avec la fièvre ganglionnaire, ni avec la lymphadénose aiguë curable. PFEIFFER avait déjà noté que l'angine est peu marquée au cours de la fièvre ganglionnaire des jeunes enfants. Et dans les formes « pseudo-leucémiques » de l'affection, elle n'est qu'un élément parfois important, mais de peu de secours pour résoudre le problème diagnostique. Ici, elle constitue l'essentiel du tableau clinique. On peut donc voir là un troisième groupe de cas, observés le plus souvent chez des sujets de douze à vingt-cinq ans.

Sans anticiper sur les discussions hématologiques, indiquons que la plupart des auteurs, y compris SCHULTZ lui-même (234), reconnurent que les cellules sanguines le plus

souvent rencontrées appartenait à la lignée lymphoïde : le terme d'angine à cellules lymphoïdes fut substitué à celui d'angine à monocytes.

Tels sont les faits pour l'ensemble desquels CHEVALLIER proposa en 1928 le nom d'« adénolymphoïdite aiguë bénigne avec leucocytose modérée et forte lympho-monocytose ». Dès ce moment, on savait que des manifestations inhabituelles peuvent survenir au cours de l'évolution, les unes étant moins rares chez l'enfant et dans les formes à type de fièvre ganglionnaire, les autres rencontrées plutôt chez l'adulte et dans des cas apparentés à la lymphadénose aiguë bénigne. Quant aux formes viscérales et aux formes sans localisation apparente, leur existence, déjà soupçonnée lors des épidémies et dans des cas sporadiques par M^{re} SCHMIDHEINY, devait être amplement confirmée par la suite. Enfin, si rien de fondamental n'oppose cliniquement les formes épidémiques aux formes sporadiques, il faut néanmoins indiquer que les cas frustes n'ont guère été décelés jusqu'ici qu'en milieu épidémique.

Signalons que ce sont surtout les épidémies de fièvre ganglionnaire qui ont paru bien caractérisées et étendues. Elles ne semblent pas extrêmement fréquentes, et si certains auteurs ont cru pouvoir se former une opinion sur la fièvre ganglionnaire d'après des cas qui nous paraissent maintenant douteux, cela tient peut-être à l'espacement des épidémies.

Parmi les plus récentes, citons celles qui ont fourni la matière des travaux de GUTHRIE et PESSER, TIDY et DANIEL, GLANZMANN, SCHULZ. Assez particulière est l'existence de petits foyers épidémiques de famille ou de maison séparés les uns des autres. GLANZMANN a montré l'analogie épidémiologique avec la rubéole. Au cours des petites épidémies

de ces dernières années, comme dans les cas sporadiques, l'adolescent et l'adulte jeune sont plus souvent atteints que l'enfant. On insiste sur la beaucoup plus grande contagiosité des formes épidémiques et sur la rareté de la contagion hospitalière. Celle-ci doit être plus courante qu'on ne le dit, à en juger par la fréquence de la maladie dans le personnel hospitalier. L'incubation a généralement paru brève, quatre à dix jours. Elle pourrait se prolonger davantage d'après CHEVALLIER.

L'étude clinique, on le voit, ne saurait permettre à elle seule de rattacher à une même infection spécifique des faits aussi disparates en apparence que ceux que nous venons d'énumérer. Ce sont les travaux hématologiques et sérologiques qui ont apporté la preuve de l'unité de la maladie.

CHAPITRE II

Les données hématologiques et anatomiques

I. — LES DONNÉES HÉMATOLOGIQUES.

Taux de la leucocytose. — Une hyperleucocytose modérée est habituelle dans la mononucléose infectieuse et figure même dans le terme proposé par CHEVALLIER pour désigner la maladie (adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte lymphomonocytose). Le nombre des globules blancs est généralement compris entre 10.000 et 20.000; il varie irrégulièrement au cours de l'évolution et revient plus vite à la normale que la formule leucocytaire. Il peut s'élever à nouveau lors des rechutes, même peu apparentes cliniquement. La leucocytose est parfois bien supérieure à 20.000; le fait n'est pas rare chez l'enfant (TIDY). SCHITTENHELM a trouvé une leucocytose de 65.000 chez un adulte de 28 ans.

Mais si l'hyperleucocytose est habituelle au cours de la mononucléose infectieuse, elle n'est ni toujours précoce, ni constante. Au début, la leucopénie semble fréquente, comme l'ont indiqué entre autres SPRUNT et EVANS, BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, M^{re} SCHMIDHEINY (notamment dans une forme ictérique : leucocytose au début à 2.000),

GLANZMANN, MERKLEN et WAITZ, STEPP et WENDT, DOWNEY et MAC KINLEY, BERNSTEIN. Dans d'autres cas, la leucocytose est sensiblement normale. On signale la leucopénie comme pouvant apparaître lors de la défervescence (GLANZMANN, SUCHER et SCHWARZ). Mais l'hyperleucocytose peut manquer pendant toute la durée de l'évolution; le fait n'est nullement exceptionnel, en particulier, nous l'avons dit, dans les formes viscérales. La leucopénie peut même être retrouvée à tous les examens jusqu'au moment de la convalescence (BECKER, DE VRIES).

Une leucocytose normale ou basse n'est pas un argument contre le diagnostic de mononucléose infectieuse.

Granulocytes. — Beaucoup plus constante que l'hyperleucocytose est la granulocytopénie relative. Elle ne manque à peu près jamais, la mononucléose atteignant ou dépassant 50 %. Une polynucléose très basse est signalée assez fréquemment. SABRAZÈS et SARIC (221, cas III) ont occasionnellement trouvé 0 % à un examen. C'est dire que la granulocytopénie n'est pas seulement relative, mais, dans nombre d'observations, absolue : il en est ainsi toutes les fois que la leucocytose est normale ou basse, la mononucléose relative étant supérieure à la normale, et lorsque, la leucocytose dépassant 10.000, la mononucléose est très élevée.

Au début de l'évolution, la polynucléose peut être élevée pendant quelques jours (BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN, TIDY, SCHEER, SPRUNT). Le diagnostic est alors presque impossible, d'autant plus que les adénomégalias manquent également, leur apparition étant généralement contemporaine de l'élévation de la mononucléose, ou plus tardive.

L'atteinte du tissu myéloïde ne se traduit pas seulement par les variations de la polynucléose. C'est ainsi que, surtout au début, des myélocytes peuvent passer dans la circulation sanguine, en petite quantité il est vrai (CHEVALIER, NAEGELI, RADFORD et ROLLESTON). Plus légère encore est la réaction myéloïde lorsqu'elle ne se traduit que par une augmentation de la proportion des polynucléaires au premier stade de leur développement (individualisés par de nombreux auteurs étrangers comme « polynucléaires à noyau en bâtonnet »). Autrement dit, la formule d'Arneth est très sensiblement déviée vers la gauche. Il en est ainsi très souvent, au début tout au moins, d'après LEHNDORFF, TIDY, MINKENHOF, DOWNEY et STASNEY, SUCHER et SCHWARZ, DE VRIES.

EISMAYER et PUTSCHAR ne trouvent qu'une augmentation légère des polynucléaires à noyau en bâtonnet.

Il semble que GLANZMANN soit le seul à indiquer leur nombre comme plutôt diminué.

Enfin EISMAYER et PUTSCHAR, DOWNEY et MAC KINLEY, DOWNEY et STASNEY signalent la présence dans les polynucléaires de « granulations toxiques » au sens de NAEGELI (grosses granulations apparaissant en bleu-violet après coloration par la méthode de ROMANOWSKY).

On est donc fondé à admettre avec TIDY que l'atteinte du tissu myéloïde est habituelle au cours de la mononucléose infectieuse. Elle est plus précoce, mais moins marquée et moins durable que l'atteinte du tissu lymphoïde.

Certains auteurs tendaient à admettre que la mononucléose infectieuse est non une maladie, mais un mode réactionnel à des agents pathogènes variés, la formule sanguine traduisant un état de méiopragie constitutionnelle ou acquise du tissu myéloïde, avec vicariance lym-

phatique ou réticulo-endothéliale. Un des arguments contre une telle conception, aujourd'hui à peu près abandonnée, est la facilité avec laquelle la polynucléose apparaît chez les sujets atteints, non seulement peu après la guérison (STEPP et WENDT, VOGL), mais au cours même de l'évolution, soit du fait d'une infection secondaire (otite dans un cas de NÆGELI), soit par injection de lait (HOPMANN, BAAR).

L'atteinte du tissu myéloïde n'est donc pas profonde et durable : elle paraît néanmoins certaine. Et il est difficile de l'expliquer avec WISEMAN, DOAN et ERF par un « balancement » myélo-lymphatique : en effet, elle n'est pas moins marquée dans les cas où la mononucléose absolue reste basse que dans ceux où celle-ci atteint un chiffre élevé.

L'éosinophilie est basse pendant la période aiguë, cependant les éosinophiles ne disparaissent pas complètement, ce qui n'est pas sans importance d'après LEHNDORFF. LEMANN et GLANZMANN ont rapporté des observations avec éosinophilie notable; GLANZMANN, SUCHER et SCHWARZ ont vu une forte éosinophilie apparaître à la convalescence dans certains cas.

On ne peut dire s'il existe un rapport entre les angines à éosinophiles décrites par NÆGELI et la mononucléose infectieuse.

Mononucléose. — L'élévation constante du pourcentage des cellules mononucléées dans le sang est, rappelons-le, l'élément essentiel du diagnostic hématologique de la mononucléose infectieuse. Parfois il n'en est pas ainsi dès le début, et il sera nécessaire de procéder après quelques jours à un nouvel examen. Souvent la mononucléose est précoce et, parallèlement à l'adénomégalie, dont elle suit

à peu près l'évolution, atteint vite son maximum, au moment où souvent la température commence à baisser. Il arrive que la mononucléose soit élevée alors que les ganglions ne sont pas encore augmentés de volume (GLANZMANN, JAGIC). Elle survit habituellement aux signes cliniques et à l'hyperleucocytose. Elle disparaît au bout de quelques semaines, à un moment où le sang contient encore des cellules anormales.

Au cours des formes viscérales pures, la mononucléose reste modérée en chiffre absolu, mais la mononucléose relative est aussi élevée que dans les formes typiques. Dans la première enfance, la mononucléose doit être largement supérieure à 50 % pour être considérée comme anormalement élevée.

L'aspect bigarré des lames de sang, les cellules n'étant pas toutes identiques, s'oppose à la monotonie observée dans la leucémie aiguë. La présence de nombreux éléments anormaux est également assez caractéristique (bien qu'EISMAYER et PUTSCHAR estiment que des images sanguines très analogues puissent être observées au cours de la typhoïde et des accidents dus aux arsénobenzènes). Ce sont là des faits reconnus de tous. Mais sur les caractères cytologiques, sur l'appartenance des cellules anormales à la lignée lymphoïde ou réticulo-endothéliale, les opinions sont divergentes. Les études purement quantitatives ne fournissent que des renseignements insuffisants à ce point de vue et les « formules leucocytaires », quand aucune précision n'est donnée sur la présence ou l'absence de cellules pathologiques, ne peuvent guère être utilisées dans une discussion d'ordre histogénétique, des lymphocytes anormaux risquant d'avoir été comptés par exemple comme plasmocytes. Il importe, comme le souligne CHEVALLIER (59), de

donner du lymphocyte et du monocyte une définition purement morphologique avant de se demander la signification des modifications pathologiques atteignant l'une ou l'autre des deux principales catégories de leucocytes mononucléés.

Nous nous en tiendrons aux définitions classiques de JOLLY (qui emploie le terme de mononucléaire pour désigner ce que nous appelons monocyte) :

Lymphocytes. — Ce sont des cellules de petite taille dont les plus petites ont un diamètre voisin de celui des globules rouges. Le noyau est régulièrement arrondi, parfois incisé et en forme de bissac replié fortement sur lui-même. La chromatine apparaît formée de gros grains serrés disposés d'une manière assez régulière contre la membrane, et dans l'intérieur du noyau le réseau nucléaire est riche en chromatine et se colore vivement. Il n'y a pas de nucléoles vrais. Dans les plus petites de ces cellules, le protoplasma ne forme qu'une très mince collerette autour du noyau (petits lymphocytes). D'autres ont une taille plus grande, le noyau est plus gros, et surtout le cytoplasme est plus abondant; il paraît, à l'état vivant, homogène ou très finement granuleux, mais on n'y voit pas de granulations distinctes comme dans d'autres leucocytes. Le cytoplasme se colore assez bien par les couleurs basiques. On peut y mettre en évidence, par des méthodes appropriées, des mitochondries. Les méthodes dans lesquelles interviennent des éosinates d'azur, sur des préparations fixées, y colorent des grains peu nombreux, très distincts des granulations particulières aux leucocytes. Ce sont les grains azurophiles.

Les granules azurophiles ne sont pas reconnaissables dans le sang frais et vivant, ni à l'éclairage ordinaire, ni à

l'éclairage sur fond noir. Elles n'ont pas d'affinité pour les bleus de méthylène. L'azur de méthylène employé seul ne les colore pas non plus. Elles ne sont visibles que sur les préparations colorées par les colorants qui contiennent les éosinates d'azur de méthylène. Elles apparaissent de couleur pourpre, peu nombreuses, très irrégulièrement distribuées, souvent contenues dans des vacuoles; elles existent aussi dans le protoplasme des mononucléaires. Elles ne semblent pas particulières à un type de leucocyte et ont même été vues dans d'autres cellules. Elles paraissent donc n'avoir aucun rapport avec les granulations protoplasmiques, propres à certaines variétés de leucocytes. Elles se rapprochent, par contre, des grains de sécrétion qui ont été trouvés dans un grand nombre de cellules d'origine mésenchymateuse.

Mononucléaires. — Ce sont des cellules plus grandes dont le noyau, volumineux, rarement arrondi, plus souvent ovulaire ou réniforme, est pauvre en chromatine. Sur les préparations de sang desséché, le noyau se colore d'une façon homogène et pâle. Sur les préparations bien fixées sans dessiccation, par mélange chromo-osmique ou vapeurs osmiques, on distingue nettement un réseau chromatique, mais à travées minces, peu nombreuses, à points nodaux petits et sans nucléole vrai. Certains ont un noyau en bisac profondément découpé, ce sont ceux qui ont été décrits sous le nom de formes intermédiaires. Le cytoplasme est clair, abondant, quelquefois d'aspect membraniforme sur les préparations étalées. Il est homogène et avec les méthodes usuelles, en dehors des grains azurophiles, ne montre pas de granulations. Il se colore très faiblement par les couleurs basiques.

Il est aisé, depuis que l'on utilise couramment les colorations dérivées de la technique de ROMANOWSKY, de distinguer les lymphocytes des monocytes, lorsqu'on a affaire à des éléments mûrs et normaux. Dans la mononucléose infectieuse, la proportion des lymphocytes sensiblement normaux est élevée dans certains cas, qui ne sont sûrement pas les plus fréquents. Habituellement, le nombre des petits lymphocytes est diminué (GLANZMANN, LEHNDORFF, TIDY, SPRUNT). Le plus souvent, les formes quelque peu anormales ou franchement pathologiques l'emportent en nombre. Le pourcentage des grands monocytes normaux peut être élevé, mais non d'une manière très considérable, et leur absence ou leur rareté est même signalée assez souvent (GLANZMANN, LEMIERRE).

Habituellement, comme l'ont constaté tous ceux qui ont consacré à la mononucléose infectieuse des études hématologiques détaillées, les cellules mononucléées présentent pour la plupart des anomalies nettes, leur degré de développement est difficile à préciser. Et l'appartenance à la série lymphoïde ou réticulo-endothéliale du plus grand nombre des éléments a été diversement jugée. Nous examinerons successivement l'origine attribuée aux cellules et leurs caractères considérés indépendamment des hypothèses concernant leur filiation (bien que les deux questions soient naturellement connexes).

Lymphocytes anormaux ou monocytes? — Pour déterminer l'origine lymphoïde ou réticulo-endothéliale des cellules, on a eu recours non seulement aux méthodes de coloration courantes, mais à la coloration supra-vitale et à la recherche des oxydases.

Les colorations habituelles ont été le plus souvent uti-

lisées. Mais les critères utilisés par les différents auteurs pour la discrimination semblent assez variables et ne sont pas toujours explicitement définis : de là, pour une part, les divergences sur les proportions relatives des lymphocytes et des monocytes dans la mononucléose infectieuse.

Ce n'est guère que dans les formes angineuses de la maladie que le nombre des monocytes a semblé l'emporter sur celui des cellules lymphoïdes : il en est ainsi d'après SCHULTZ (dans sa première publication), BAADER, et dans des cas de KOHN; SCHITTENHELM; HATZIEGANU et GOÏA; CARNOT, WEISSENBACH, BOLTANSKI et WEILL; DU BOIS; MARCHAL, BARGETON et MAHOUEAU; BENHAMOU, FABIANI et M^{lle} ODRY, etc... TZANCK, DREYFUS et BESSIS expriment également l'opinion que la plupart des cellules anormales de la mononucléose infectieuse sont des monocytes. Cependant, même avant que n'ait été décrite l'« angine à monocytes », DEUSSING avait montré l'existence d'« angines avec image sanguine de leucémie lymphoïde ». Et c'est principalement une augmentation du nombre des lymphocytes que décelèrent au cours d'une angine KOENIGSBERGER, WALZER, SABRAZÈS et SARIC, OTTO. SCHULTZ lui-même, dans les cas qu'il observa postérieurement à 1922, trouva les monocytes moins nombreux que lors de ses premiers examens.

La prépondérance des éléments d'origine lymphatique est également retrouvée par la plupart des auteurs qui, de TÜRK et de SPRUNT et EVANS à DE VRIES, ont étudié l'image sanguine dans les formes de mononucléose infectieuse où l'angine n'est pas le signe dominant, et en particulier dans les formes viscérales (BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN; COTTRELL; GORHAM, SMITH et HUNT; CADY; FEER; LEHN-DORFF; SCHULZ; STEPP et WENDT; PENATI; BECK). Les lymphocytes l'emportent également en nombre d'après les hé-

matologistes qui se sont livrés à une analyse détaillée des caractères des cellules pathologiques : SPRUNT, DOWNEY et STASNEY, GLANZMANN, SCHWARZ. Au surplus, presque tous s'accordent à reconnaître la difficulté de classer avec certitude toutes les cellules anormales, et à admettre qu'une réaction monocytaire, habituellement modérée, s'associe à la réaction lymphatique. CHEVALLIER, puis SABRAZÈS et SARIC, ont insisté sur ce point et montré que les monocytes peuvent être assez nombreux, en particulier à la période d'état. LEHNDORFF, TIDY, ISRAELS, SUCHER et SCHWARZ, FERRATA, comme plus anciennement LONGCOPE et TIDY et DANIEL, pensent eux aussi qu'il est souvent difficile d'être affirmatif sur l'appartenance de certains éléments à la série lymphoïde ou réticulo-endothéliale, et que des monocytes plus ou moins pathologiques coexistent souvent avec les lymphocytes anormaux. Enfin, c'est la même tendance qu'exprime le mode de répartition des cellules mononucléées utilisé à la Clinique des Maladies Contagieuses par le Professeur LEMIERRE : les petits lymphocytes normaux et les grands mononucléaires de la nomenclature classique (ces derniers représentant certainement un des aspects des monocytes) sont distingués les premiers aisément, les seconds moins facilement d'éléments désignés comme moyens mononucléaires, ainsi caractérisés : « taille égale ou plutôt inférieure à celle du grand mononucléaire, noyau arrondi, réniforme, parfois bourgeonnant, modérément coloré, sans nucléole, riche en chromatine, cytoplasme assez large, incolore ou gris bleuté, parfois arrondi, parfois irrégulier dans son contour et donnant à l'ensemble de l'élément une forme rectangulaire ou trapézoïde ».

Cette classification est analogue à celle proposée par LONGCOPE, qui décrit trois types, le type I correspondant

aux lymphocytes, le type II aux moyens mononucléaires, le type III aux grands mononucléaires. Quelle que soit l'importance attachée à la distinction entre lymphocytes et monocytes, il est sans doute légitime, dans le cas particulier de la mononucléose infectieuse, de renoncer, en première approximation du moins, à classer des éléments dont on peut dire avec FERRATA que l'évolution cytologique se montre incomplète et aberrante. On comprend donc fort bien qu'en pratique courante les termes, purement morphologiques, de moyen mononucléaire ou de lymphomonocyte restent en usage.

Mais il en va tout autrement lorsqu'on entend aboutir, en partant des résultats de l'examen hématologique, à des conclusions histogénétiques dépassant parfois le cadre de la maladie. C'est pourquoi il n'était pas inutile de chercher des arguments formels en faveur de la nature lymphocytaire ou monocyttaire des cellules pathologiques rencontrées dans la mononucléose infectieuse. On peut invoquer, en faveur de l'origine lymphatique, les résultats de l'étude cytologique due à EISMAYER et PUTSCHAR. Ces auteurs distinguent cinq types de cellules pathologiques. Les caractères cytologiques suivants sont étudiés : présence ou absence de granulations azurophiles grossières; de granulations azurophiles fines, de vacuolisation du cytoplasme, existence d'un halo cytoplasmique clair périnucléaire, forme lobée ou non du noyau.

Le pourcentage des cellules montrant chacun de ces caractères est établi séparément pour chacun des types. Les examens sont répétés à plusieurs reprises. Ainsi sont tracées des courbes. Voici les principaux résultats obtenus: les « lymphocytes plasmoides » sont généralement peu nombreux. 80 à 100 % d'entre eux possèdent un halo péri-

nucléaire, 10 à 30 % des granulations azurophiles grossières (maximum 50 %); dans une proportion importante des cellules, vacuolisation du cytoplasme.

Le pourcentage des « cellules à noyau rond pathologique » peut atteindre 40 %. Toutes ont un cytoplasme très large; 70 à 80 % ont un noyau leptochromatique, 10 à 40 % un halo périnucléaire, 85 % au moins des vacuoles nombreuses, 20 à 50 % des granulations azurophiles grossières (parfois même en bâtonnets).

Pour les « cellules plasmoides » (pourcentage maximum 7 %), proportion moindre de cellules avec halo périnucléaire et avec granulations azurophiles grossières, par contre davantage de cellules avec granulations fines.

Résultats analogues pour les « cellules à noyau lobé » (pourcentage maximum 12 %) : noyau presque toujours leptochromatique, beaucoup d'éléments ont un cytoplasme vacuolisé. Enfin, les « cellules monocytoïdes » ne sont jamais nombreuses (1 % au plus). 50 % d'entre elles ont un cytoplasme vacuolisé, aucune ne possède de halo périnucléaire. Les granulations sont moins fines et moins régulièrement réparties que dans les monocytes vrais, dont par ailleurs ces cellules se rapprochent. Par contre, les courbes établies pour les quatre autres types de cellules sont dans l'ensemble à la fois voisines entre elles et proches de celles établies pour les lymphocytes : aussi est-on fondé à penser que la très grande majorité des éléments pathologiques est d'origine lymphatique.

Les lymphocytes sûrs seraient particulièrement nombreux à l'acmé de l'évolution, le pourcentage des cellules à granulations azurophiles grossières est alors élevé, puis baisse vers le 15^e jour au plus tard; celui des cellules à granulations fines est plus élevé encore, et baisse un peu

plus tardivement; celui des cellules sans granulations azurophiles est donc bas, puis remonte à partir du 19^e jour environ. Le nombre des lymphocytes avec halo périnucléaire net augmente aussitôt après la défervescence, puis tend à baisser. Enfin, le pourcentage des éléments à noyau leptochromatique et des éléments à cytoplasme vacuolisé est élevé, et les courbes représentant ces deux caractères sont très analogues l'une à l'autre. Tout ceci, naturellement, en faisant abstraction de fluctuations légères qui apparaissent sur les diverses courbes.

Pour décider de l'appartenance des cellules mononucléées pathologiques trouvées dans la mononucléose infectieuse à la lignée lymphoïde ou à la lignée réticulo-endothéliale, plusieurs hématologistes ont fait appel à une technique spéciale : la coloration supra-vitale, coloration du leucocyte vivant, le terme de « coloration vitale » étant réservé à l'imprégnation de certaines cellules sur les colorants vitaux, réalisée à l'intérieur de l'organisme. Le bleu de crésyl brillant et surtout le rouge neutre et le vert Janus ont été utilisés.

La coloration par le bleu de crésyl brillant a été parfois employée (LORENTZ), mais surtout on a eu recours à des techniques combinant l'emploi du rouge neutre et celui du vert Janus. Les mitochondries se colorent en vert, elles seraient plus nombreuses dans les lymphocytes que dans les monocytes. D'autre part, dans les monocytes on trouverait des granules colorés en rouge neutre formant une rosette, et cette disposition serait caractéristique. Telle est l'opinion de WILSON et CUNNINGHAM, SABIN et DOAN. MAC JUNKIN précise que ce sont là les caractères du « grand mononucléaire » auquel il donne le nom de lymphendothéliocyte, et non des « formes de transition ». Ces dernières

représenteraient un autre type de monocyte, correspondant à celui dont NAEGELI admet l'origine médullaire.

Les granules rouges manquent dans les monocytes jeunes, comme l'ont montré CUNNINGHAM et WILSON et MATAZO MAZUGI. Ce dernier indique que les caractères du monocyte en coloration supra-vitale sont surtout le grand nombre et la finesse des granules colorés par le rouge neutre, lesquels sont particulièrement nombreux dans la concavité du noyau, mais sans toujours former de rosette. Quant aux mitochondries, leur nombre est surtout fonction de l'âge de la cellule; elles sont rares dans les éléments âgés. Il existe des lymphocytes sans mitochondries, des monocytes **plus riches en mitochondries qu'en granules colorables** par le rouge neutre, dit LORENTZ. Pour lui, la méthode a peu de valeur, du moins dans le cas particulier des cellules pathologiques de la mononucléose infectieuse.

Ce n'est pas l'avis des autres hématologistes qui ont recouru à la coloration supra-vitale. D'après MAC LEAN, au **cours de la mononucléose infectieuse**, la rosette de granules rouges est décelable dans les cellules mononucléées de grande taille et absente dans celles qui ressemblent aux petits lymphocytes. La proportion des éléments où elle se trouve présente diminue rapidement. MAC LEAN conclut que les « grands mononucléaires » rencontrés ici sont analogues au lymphendothéliocyte de MAC JUNKIN, et formés dans la rate et les ganglions lymphatiques, et non dans la moelle osseuse comme le seraient les monocytes au sens de NAEGELI. De même, dans plusieurs des cas étudiés par BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN (qui n'ont pas eu recours à la coloration supra-vitale), la majorité des cellules paraissent correspondre au lymphendothéliocyte.

SABIN et DOAN, WILSON et CUNNINGHAM, LAWRENCE et TODD

estiment que les cellules anormales de la mononucléose infectieuse sont des lymphocytes, ces derniers se basant non sur l'abondance des granules et des mitochondries, mais sur l'aspect général, la motilité, la configuration du noyau. GALL est également très affirmatif : il s'agit de lymphocytes atypiques, à mitochondries plus grosses que dans les monocytes. La chromatine est cannelée, rainurée. Le cytoplasme est sombre. GALL indique que, dans un tiers environ des lymphocytes normaux, se trouve un granule unique paranucléaire volumineux, visible sans coloration par sa réfringence, colorable par le rouge neutre; dans la mononucléose infectieuse, ce granule, d'après GALL, n'existe que dans 15 % des lymphocytes, et c'est là une anomalie caractéristique.

Les résultats de la coloration supra-vitale ne permettent pas, on le voit, une conclusion bien nette : il est certain qu'on n'a pas affaire à des monocytes d'origine médullaire (monocytes au sens de NÄGELI, duquel la conception est du reste fort discutée), mais l'accord n'est pas réalisé sur le caractère lymphocytaire ou monocyttaire des éléments, bien que les auteurs qui concluent à l'origine lymphocytaire soient les plus nombreux.

La recherche des oxydases donne des renseignements un peu comparables, mais moins précis : elle est, pour la plupart des cellules, négative (LONGCOPE, LANDON, MAC LEAN, MILLS, STEPP et WENDT, GLANZMANN, EISMAYER et PUTSCHAR, DAVIDSOHN). Plusieurs auteurs avec RUSSELL estiment qu'il y a là un facteur susceptible d'être retenu contre le diagnostic de leucémie aiguë. Assez souvent des granulations oxydasiques peu nombreuses sont présentes dans une faible proportion des éléments. Au cours de l'angine à monocytes, les oxydases ont été décelées dans un fort pourcen-

tage des cellules par BAADER, SCHULTZ (avec une technique particulière), HOPMANN, KWASSNIEWSKY et HENNING. Ces derniers ne pensent pas que la présence d'une faible réaction oxydasique soit un critère absolu de l'origine médullaire des cellules. On aboutit à la même conclusion que par l'emploi de la coloration supra-vitale : les cellules mononucléées pathologiques de la mononucléose infectieuse ne sont sûrement pas, en règle générale, nées de la moelle osseuse, mais il est difficile de dire s'il s'agit de lymphocytes ou de monocytes.

La position de NAEGELI est très particulière. Fidèle au dualisme, il ne tient pour monocytes que des cellules dont il estime certaine l'origine médullaire et distingue l'angine à monocytes, rare, de l'angine à lymphocytes, beaucoup plus fréquente et au cours de laquelle il admet que des cellules endothéliales peuvent apparaître dans le sang. On doit remarquer cependant qu'une légère réaction monocyttaire est notée dans quelques-unes des observations de « réaction lymphatique » recueillies par M^{lle} SCHMIDHEINY et réunies dans un travail inspiré par NAEGELI.

Concluons que les données du problème sont complexes et la solution encore mal assurée : il ne paraît néanmoins pas douteux que, parmi les éléments pathologiques difficiles à identifier, la plupart sont des lymphocytes, mais que d'autres, généralement plus rares, s'apparentent aux monocytes.

Mononucléose infectieuse et genèse des monocytes. — Comme nous venons de le signaler, on rencontre dans la mononucléose infectieuse des cellules anormales dont les caractères sont intermédiaires entre ceux des lymphocytes et ceux des monocytes au point qu'il peut être impossible

de les rattacher à l'une ou l'autre origine. Il est donc compréhensible que des études faites à propos de la mononucléose infectieuse, l'on ait tiré des conclusions intéressant le problème controversé de la genèse des monocytes. Nous ne reviendrons pas sur l'origine médullaire soutenue par NAEGELI : s'il est des monocytes issus de la moelle osseuse, ils ne sont en règle générale pas en cause ici, car, toute part faite à la réaction myéloïde du début, on peut tenir pour acquis que la plupart des éléments mononucléés rencontrés sont ou des lymphocytes anormaux, ou des cellules d'origine réticulo-endothéliale. Depuis que l'application à l'hématologie de la méthode de Romanowsky a permis de définir parmi les leucocytes un nouveau groupe de cellules dont le monocyte est le type, on a rattaché à ce groupe à peu près toutes les formes décrites par divers auteurs comme distinctes à la fois des lymphocytes et des polynucléaires typiques (cellules de Türk, de Rieder, de Mallory, etc.). Ces éléments dériveraient tous du « système réticulo-endothélial » ; ils représenteraient *grosso modo* des éléments d'abord fixes, cellules réticulaires, cellules endothéliales, histiocytes, passés dans la circulation sanguine. D'où une conception, dite trialiste, de l'origine des cellules blanches du sang, qui est développée dans les travaux d'ASCHOFF, de SCHILLING, de MERKLEN et WOLF. Il apparaît aujourd'hui certain que le monocyte adulte est différent à la fois des polynucléaires et des lymphocytes. Il a été établi expérimentalement à maintes reprises que, dans diverses circonstances, la monocytose s'élève alors que la lymphocytose et la polynucléose s'abaissent (voir MAS Y MAGRO). La culture des tissus, l'étude cinématographique (CARREL) ont également montré que le monocyte a un comportement différent de celui des autres leucocytes.

Mais au point de vue histogénétique la discussion reste ouverte. Comme l'indique MIBY, il est peut-être excessif de désigner sous le nom de système réticulo-endothélial une partie du tissu mésenchymateux et de marquer des frontières nettes entre ce « système » et tous les autres éléments dérivés du mésenchyme. Il serait hors de propos de résumer ici les données d'un problème aussi complexe que celui des limites du système réticulo-endothélial et de ses rapports, notamment, avec le système lacunaire d'ACHARD et le système tropho-pigmentaire de BORREL. Indiquons seulement que, malgré les différences très nettes qui apparaissent entre les lymphocytes et les monocytes évolués, tous les hématologistes n'admettent pas que ceux-ci soient entièrement indépendants de ceux-là par leur origine. ARNETH n'hésite pas à réunir lymphocytes et monocytes sous le vocable de « cellules lymphoïdes » ; on peut dire aussi « cellules mononucléées » ou « agranulocytes ». NYFELDT (190), USTVEDT ont estimé que les résultats obtenus par l'étude de la mononucléose infectieuse appuient cette façon de voir et que le monocyte peut dériver du lymphocyte. De même, au cours de la monocytose symptomatique de l'infection expérimentale par le *Bacterium monocytogenes*, BLOOM a vu dans les sinus spléniques une série de formes lui paraissant traduire le passage du lymphocyte au monocyte.

Par contre, MURRAY, WEEB et SWANN indiquent que les « grands mononucléaires » dont on trouve un fort pourcentage dans le sang des animaux infectés sont identiques à ceux présents, en moindre proportion, chez le lapin normal, et insistent sur le fait que ces cellules semblent tout à fait distinctes des lymphocytes. Elles ressemblent au lymphendothéliocyte de Mac Junkin, notamment par leurs

caractères en coloration supra-vitale. Elles n'arrivent pas dans le sang par le canal thoracique, comme font les lymphocytes. Elles dériveraient des cellules endothéliales des ganglions lymphatiques : hypothèse bien souvent émise en ce qui concerne les éléments mononucléés pathologiques de la mononucléose infectieuse humaine, par ceux qui en font des monocytes.

Quant aux plasmocytes, on les rapproche volontiers des monocytes, mais il est généralement admis qu'ils peuvent dériver des lymphoblastes (plasmocyte lymphoblastique). Et dans la mononucléose infectieuse il existe des cellules anormales, vraisemblablement lymphocytes pathologiques, qui ont une « tendance plasmocytaire » marquée et dont la distinction avec un plasmocyte vrai n'est pas toujours possible. Indiquons que NÆGELI individualise l'« angine à plasmocytes ». LAMY, BERNARD et M^{me} LAMOTTE en ont rapporté une observation. DEUMIÉ, BRUMPT et THOMAS se demandent s'il ne s'agit pas, dans de tels cas, de rubéole avec érythème discret et fugace.

Nous reviendrons sur les questions histogénétiques à propos de l'anatomie pathologique des ganglions, étudiée par ponction ou par biopsie, et qui permet de les envisager avec plus de précision.

Caractères des cellules anormales de la mononucléose infectieuse. — La difficulté de classer certains des mononucléaires anormaux de la mononucléose infectieuse en lymphocytes et monocytes vient, nous l'avons vu, de leurs caractères cytologiques spéciaux, qui ne se confondent avec ceux d'aucun élément normal. De nombreuses études cytologiques ont été consacrées à ces cellules pathologiques et ont permis de dégager leurs particularités, indépendam-

ment de l'origine qu'on leur prête. Insistons dès maintenant sur le polymorphisme des éléments rencontrés. Les noms proposés pour les diverses cellules décrites expriment souvent une ressemblance avec tel ou tel élément normal, mais sans toujours préjuger d'une parenté histogénétique. Il en est ainsi des termes lymphocytoïde, monocytoïde, myéloblastique, leucocytoïde : ce dernier mot employé par DOWNEY et MAC KINLEY pour marquer une certaine analogie avec les polynucléaires (spongioplasme basophile, hyaloplasme jaunâtre). La taille des éléments anormaux de la mononucléose infectieuse est plus ou moins supérieure à celle des petits lymphocytes. Elle peut atteindre celle des plus grands monocytes. Le cytoplasme est abondant, souvent large en regard de la concavité du noyau, mince en regard de la convexité. Presque tous les auteurs ont insisté sur sa basophilie anormale, caractère fondamental. La basophilie est très inégale suivant les cellules, légère, moyenne ou très intense; la teinte bleue est rarement tout à fait homogène. Parfois, elle n'existe qu'à la périphérie. Souvent des trainées sombres traversent l'espace clair périnucléaire (SCHULTZ). Il existe également des vacuoles qui creusent souvent le cytoplasme. Nous avons résumé plus haut les résultats obtenus par EISMAYER et PUTSCHAR dans l'étude des caractères du cytoplasme.

Le noyau est dans beaucoup d'éléments remarquable par sa position excentrique. Plus souvent que rond, il est bosselé, incisé, échancré, voire bi ou trilobé : et on comprend que l'aspect rappelle celui de la cellule de Rieder quand le cytoplasme est nettement basophile. La structure du noyau dépend de l'âge de la cellule; il semble rare que le réseau chromatinien soit fin, régulier et que des nucléoles vrais soient visibles. Beaucoup plus habituellement, la

disposition en réseau est tout au plus ébauchée, des masses chromatiniennes se forment. La délimitation entre oxy et basi-chromatine est plus tranchée que dans les lymphocytes normaux (PENATI). L'ensemble du noyau apparaît sombre, plus basophile que normalement; parfois existent quelques vacuoles nucléaires. Basophilie du cytoplasme, situation excentrique du noyau : ce sont là des caractères qui apparentent morphologiquement aux plasmocytes les cellules pathologiques de la mononucléose infectieuse. C'est un point sur lequel on a beaucoup insisté (DOWNEY et MAC KINLEY, SCHULTZ et MIRISCH, LEHDORFF, SCHWARZ, TIDY, DOWNEY et STASNEY, WAITZ, etc...). La basophilie est intense et la structure du cytoplasme tend à devenir grenue. Les granulations azurophiles disparaissent, le noyau devient d'aspect compact et sa taille diminue : cependant, en général, peu nombreux sont les éléments qui présentent tous les stigmates d'une évolution vers le plasmocyte typique. Il est fréquent que le cytoplasme et le noyau ne soient pas « plasmocytoïdes » dans les mêmes cellules (DAVIDSOHN) et que la transformation du noyau soit plus avancée que celle du cytoplasme. Et l'on peut, avec DOWNEY et MAC KINLEY, employer pour beaucoup d'éléments le terme de « plasmocytes abortifs ». Souvent néanmoins on compte quelques plasmocytes typiques, dont certains à noyau « en rayon de roue » (NAEGELI). PENATI et MOMIGLIANO signalent la même tendance plasmocytaire dans l'infection expérimentale par le *Bacterium monocytogenes*.

Des cellules de divers types se rencontrent sur la même lame, un des aspects étant prédominant : nous avons déjà indiqué ce fait. Aussi, une classification des éléments anormaux dans la mononucléose infectieuse apparaît-elle nécessaire à plusieurs hématologistes. CHEVALLIER distingue

des éléments lymphocytoïdes avec noyau de lymphocyte, mais bosselé ou incisé et de situation un peu excentrique, des éléments monocytoides à noyau pâle, pauvre en chromatine, à cytoplasme très abondant, clair, contenant souvent des granulations azurophiles, et des éléments myéloblastiques, remarquables par leurs caractères de jeunesse, mais sensiblement différents du myéloblaste proprement dit. GLANZMANN également définit des lymphocytoïdes et des monocytoïdes, ceux-ci plus rares et pouvant comme les lymphocytoïdes présenter une tendance plasmocytaire. TIDY sépare simplement les formes jeunes, lymphocytes primitifs, et les mononucléaires anormaux, parmi lesquels il estime impossible de définir des types tranchés.

PENATI classe les cellules en cinq catégories : lymphocytes certains avec anomalies, autres cellules lymphoïdes avec basophilie du cytoplasme et noyau à tendance plasmocytaire, cellules histioïdes rappelant l'hémohistioblaste de FERRATA, monocytes vrais, cellules immatures. DE VRIES distingue les lymphocytes pathologiques, dont les anomalies sont les mêmes qu'au cours de toute stimulation de l'activité des centres lymphoïdes, et les lymphocytes atypiques, plus particuliers à la mononucléose infectieuse et dont il définit deux types : type lymphoblastique ou A à cytoplasme pâle ou hyalin, type plasmocytaire ou B à cytoplasme bleu profond. Naturellement, toutes les transitions peuvent se rencontrer.

Age des éléments; leur fragilité. — Il serait d'un grand intérêt de déterminer l'âge des cellules rencontrées dans le sang périphérique au cours de la mononucléose infectieuse. HOPMANN parle d'« augmentation infectieuse du

nombre des cellules-souches », PREUSS de « lymphoblastose ». De même pour CHEVALLIER, GLANZMANN, LEHNDORFF, SCHWARZ, TIDY, KRACKE et GARVER, STUART, BURGESS, LAWSON et WELLMANN, les éléments jeunes, lymphoblastiques, occupent une place importante; les anomalies dont nous venons d'examiner les principales seraient pour la plupart des stigmates d'immaturité. SCHWARZ et NYFELDT signalent des figures de mitose. Mais il est souvent difficile de dire si une cellule est anormale par des caractères de jeunesse ou de dégénérescence. C'est ce qu'indiquent EISMAYER et PUTSCHAR. Pour eux, l'existence d'un halo clair périnucléaire paraît être un des meilleurs témoins de l'évolution avancée d'un élément. NAEGELI, M^{me} SCHMIDHEINY, JAFFE, WAITZ, BECK, MINKENHOF, estiment que quelques formes jeunes passent dans la circulation sanguine, mais que, sauf exception, elles ne sont pas les plus nombreuses. Chez l'enfant, le pourcentage des lymphoblastes s'élève plus facilement que chez l'adulte.

C'est surtout DOWNEY qui, avec MAC KINLEY, puis avec STASNEY, a insisté sur l'insuffisance des critères choisis par ceux qui affirment que la plupart des éléments sont immaturés. La basophilie du cytoplasme ne permet pas de conclure à l'immaturité de la cellule (le plasmocyte évolué est particulièrement basophile). Il faut se baser avant tout sur la structure du noyau qui, dans le lymphoblaste, est lepto-chromatique. Ainsi définis, les éléments immatures peuvent certes se rencontrer, mais sont bien loin d'être en majorité. On peut noter également que l'abondance du cytoplasme est le principal caractère des « lymphocytes fonctionnels » de MAS y MAGRO, qui les oppose aux « lymphocytes folliculaires » susceptibles de proliférer par culture. L'appréciation de l'âge des cellules n'est pas dépour-

vue d'importance pratique pour le diagnostic avec la leucémie aiguë.

L'altérabilité, la fragilité toute particulière des cellules est un caractère important, sur lequel ont insisté CHEVALIER, LEMIERRE, EISMAYER et PUTSCHAR. Le pourcentage des éléments altérés était élevé chez une de nos malades (observation XVIII).

Evolution générale de la formule leucocytaire et différents types de formules. — Il peut arriver que les anomalies sanguines varient peu au cours de l'évolution. Mais habituellement trois phases se succèdent, plus ou moins nettement, comme l'a montré CHEVALLIER : phase de réaction myéloïde discrète ou plus rarement marquée, phase de pleine évolution avec gros pourcentage de formes atypiques, phase de régression au cours de laquelle les lymphocytes prennent la place prépondérante. Tous les auteurs insistent sur la lenteur du retour à la normale; après quelques semaines, parfois même plus vite, la formule ne fait plus apparaître aucune anomalie, mais des éléments atypiques peuvent encore être décelés, qui ne disparaîtront totalement du sang qu'après plusieurs mois en général.

Bien que les caractères généraux qui donnent à la mononucléose infectieuse son unité hématologique soient habituellement au premier plan, il faut faire une place aux différences qui permettent d'individualiser divers types de formule leucocytaire. M^{re} SCHMIDHEINY distingue deux catégories de cas : ceux où la plupart des noyaux ont une structure chromatienne grossière, indice d'une évolution avancée (chromatine en mottes) et ceux où le réseau chromatinien est fin, la basophilie accentuée, le noyau très volumineux. Avec GLANZMANN, on peut distinguer divers

types : à petites cellules (rares) ; à grandes cellules et cytoplasme peu basophile, chromophile sauf à la périphérie ; à grandes cellules avec cytoplasme fortement basophile (type le plus fréquent) ; enfin à grandes cellules monocytoides, ou même nettement monocytaires. Il semble que le passage d'un type à l'autre soit rare, mais il peut s'observer (GLANZMANN, EISMAYER et PUTSCHAR).

Il nous paraît important d'isoler une forme avec leucocytose normale, et même leucopénie pouvant durer pendant toute l'évolution : le fait est particulièrement fréquent dans les formes viscérales pures, et le diagnostic en est rendu plus difficile. Comme nous l'avons dit, il y a peu de rapport entre l'aspect clinique et le type hématologique, si ce n'est un parallélisme approximatif entre le degré de la leucocytose et le volume des ganglions, et une réaction monocyttaire plus souvent intense dans les formes avec forte angine.

Les signes hématologiques les plus fréquents, essentiels en pratique, sont la basophilie cytoplasmique ; la tendance plasmocytaire, les plasmocytes typiques étant peu nombreux ; l'aspect bigarré des lames : aucun de ces caractères ne se retrouve avec la même netteté dans la leucémie aiguë ni l'agranulocytose, non plus que dans les « réactions lymphatiques » accompagnant divers états pathologiques autres que la mononucléose infectieuse (bien que cette distinction ne soit pas admise sans réserve par tous). Si importantes que soient les anomalies sur lesquelles nous venons d'insister, on doit préciser qu'il ne s'agit pas de monstruosité. On peut tenir l'aspect général des lames pour souvent caractéristique, du fait du grand nombre et de la variété des éléments anormaux, mais il n'y a pas d'élément spécifique de la mononucléose infectieuse.

Hématies, plaquettes. — L'absence d'anémie à la période d'état est souvent retenue en faveur du diagnostic de mononucléose infectieuse. Exceptionnels sont les cas dans lesquels, comme chez une de nos malades récemment accouchée (observation XVIII), une anémie légère existe à la période d'état (IRELAND, BAETJER et RUHRAH). A la convalescence, le fait paraît moins rare (WEBER et BODE, HÖRING). L'anisocytose, la polychromatophilie sont signalées à titre exceptionnel.

Il n'y a pas de trouble de la crase sanguine, pas de thrombopénie, sauf dans les observations de MINOT, de BERNSTEIN et de FREDERIKSEN, avec purpura hémorragique.

L'augmentation du nombre des plaquettes, qui a été donnée comme un stigmate de « stasis thymico-lymphaticus », ne se retrouve pas chez les malades atteints de mononucléose infectieuse (BROGSITTER).

La sédimentation globulaire est souvent légèrement accélérée (NORDENSON, OTTO, CASTEX et PAVLOVSKY). Aucune modification de la résistance globulaire, pas d'augmentation du taux des réticulocytes (COTTRELL).

II. — LES DONNÉES ANATOMIQUES.

Ponction des organes hématopoïétiques. — La ponction ganglionnaire n'a pas encore été utilisée très souvent dans la mononucléose infectieuse. Tous les auteurs qui y ont eu recours insistent sur l'aspect bigarré des étalements, qui rappellent par là celui des lames de sang.

CASTEX et PAVLOVSKY indiquent une image d'« hyperplasie évolutive simple », mélange hétérogène de lymphocytes d'aspect varié qui s'oppose à l'« hyperplasie évolutive uniforme à lymphoblastes » rencontrée dans la leucémie ai-

guë lymphatique. Une seule fois (sur onze ponctions pratiquées), la confusion aurait été possible avec la leucémie lymphoïde chronique. D'après NYFELDT, il existe sur les étalements ganglionnaires, outre des lymphocytes et des monocytes, des cellules qui semblent constituer la transition entre lymphocytes et monocytes.

TISCHENDORF a surtout trouvé des cellules lymphoïdes de grande taille, avec fine structure chromatienne, et cytoplasme bleu profond : éléments jeunes, mais ne pouvant être tenus pour des lymphoblastes (nucléoles presque toujours absents). Il existait quelques mitoses. TISCHENDORF considère cet aspect comme exprimant un processus hyperplasique aigu.

STAHEL, dans la fièvre ganglionnaire, trouve une hyperplasie plus uniforme avec lymphocytes, les plasmocytes sont assez nombreux et il existe également une légère augmentation du nombre des éosinophiles et des mastzellen. Dans un cas d'angine à monocytes, STAHEL note une hyperplasie lymphatique avec présence de cellules à cytoplasme clair et abondant, à noyau finement structuré et pourvu d'un ou deux nucléoles, dont on ne peut dire si ce sont des lymphoblastes atypiques ou des monocytes jeunes.

Nous avons pu, grâce à la bienveillance de M. le Professeur LEMIERRE, pratiquer une ponction ganglionnaire chez un enfant de 6 ans hospitalisé à la Clinique des Maladies Contagieuses et qui était atteint d'une mononucléose infectieuse avec forte angine. La plupart des cellules rencontrées sur les étalements étaient des lymphocytes, dont certains remarquables par leur cytoplasme, exigu, mais basophile à l'extrême. Il y avait quelques cellules réticulées, d'assez nombreux histiocytes et histioblastes, et fort peu de lymphoblastes : en résumé, réaction mixte, réti-

culo-endothéliale et lymphatique, avec proportion négligeable d'éléments immatures.

Au cours des biopsies qu'ils ont pratiquées, DOWNEY et STASNEY ont étudié l'empreinte ganglionnaire. Les résultats ne montraient pas toujours une concordance parfaite avec ceux de l'examen hématologique. Dans le cas I, à côté de quelques lymphocytes normaux, et réunis à eux par tous les intermédiaires, existaient de grands lymphocytes, à spongioplasme d'un bleu profond, à hyaloplasme jaunâtre, à noyau souvent excentrique. Structure nucléaire grossière, chromatine dense. Il y avait aussi des plasmocytes typiques, et de rares lymphocytes ayant des caractères d'immaturité. Nombreuses cellules réticulaires, à cytoplasme pâle, écumeux, à noyau lepto-chromatique, avec nucléoles difficiles à distinguer et parachromatine rose. Des éléments en grand nombre semblent représenter une transition entre les cellules du réticulum et les lymphocytes. Résultats analogues dans le cas III, avec modifications moins marquées. Dans le cas II, pas d'hyperplasie nette des cellules réticulaires; beaucoup de lymphocytes normaux, quelques lymphocytes immatures ou à cytoplasme basophile, la structure nucléaire seule faisant penser qu'ici aussi ces éléments dérivent du réticulum.

On a parfois eu recours à la ponction sternale pour éliminer la leucémie aiguë.

NORDENSON n'a trouvé aucune anomalie dans douze cas sur treize étudiés. Dans les autres observations de mononucléose infectieuse avec étude du myélogramme, on ne signale rien concernant les éléments granuleux et la série rouge; le rapport granulocyto-érythroblastique est normal. Seul MARKOFF indique l'augmentation du nombre des polynucléaires à noyau en bâtonnet. Une réaction lymphocy-

taire (MERWE, M^{re} STAVRÉ-BEAUCHON), lympho-plasmocytaire (MARKOFF), monocyttaire (MALLARMÉ, TRÉMOLIÈRES, LEREBoullet et DURET) est souvent signalée, mais il est difficile d'apprécier la part du sang mélangé à la moelle sternale. Il est très vraisemblable qu'on se trouve en présence d'une réaction des éléments réticulo-endothéliaux de la moelle osseuse.

Chez deux malades suivis par FREEMANN et dont les myélogrammes étaient comparables l'un à l'autre (« lymphocytes immatures »), il s'agissait dans l'un des cas de mononucléose infectieuse, dans l'autre d'une leucémie aiguë dont la symptomatologie se précisa une quinzaine de jours après la ponction sternale.

Une ponction splénique a pu être faite par SIGON. Il existait sur les étalements de nombreuses cellules non différentes des cellules de la pulpe splénique normale. En outre, à côté de lymphoblastes et de lymphocytes à des stades divers de leur évolution, on trouvait un très grand nombre de cellules endothéliales avec vive activité macrophagique. La réaction réticulo-endothéliale était donc au premier plan.

Examen histologique. — La mononucléose infectieuse n'est jamais mortelle : les quelques exceptions à cette règle sont expliquées par l'intervention d'une infection secondaire susceptible de modifier l'aspect histologique des organes et de créer de nouvelles lésions. Aussi ne peut-on tenir compte des rares résultats nécropsiques publiés, dus à KORSAKOFF, HAKEN (dans des cas où il s'agissait sans doute en fait de diphtérie maligne, à en croire KOENIGSBERGER), DU BOIS. Ce dernier a rapporté une observation d'« angine à monocytes » mortelle : l'existence d'une lésion endocar-

ditique, d'une suppuration pleurale, rend certaine l'infection secondaire, à supposer même qu'il ne se soit pas simplement agi d'une septicémie à point de départ endocarditique et avec réaction monocytaire sanguine.

Une rupture de la rate donna à FRIESLEBEN l'occasion de faire une splénectomie, et l'examen histologique montra une forte hyperplasie de la pulpe splénique, avec un grand nombre d'éléments à noyau rond et volumineux; les trabécules étaient disloquées. Mais il s'agit là d'une observation ancienne, et l'on ne peut affirmer que la mononucléose infectieuse soit bien en cause.

En fait, on n'a de renseignements histologiques précis que sur les ganglions, grâce aux nombreuses biopsies pratiquées. Les résultats ont été assez variables : il n'y a pas d'aspect histologique des ganglions spécifique de la mononucléose infectieuse. Et, au point de vue de la nature des cellules anormales, l'histopathologie n'ajoute pas beaucoup de données nouvelles à celles que fournit l'examen hématologique et que nous avons indiquées. L'hyperplasie est dès le début le fait dominant, donnant à la coupe un aspect pouvant rappeler celui de la lymphadénite chronique, et ceci même lors de biopsies précocement faites. La structure normale du ganglion est souvent très altérée, sans être tout à fait bouleversée; la limite entre les régions corticale et médullaire est effacée.

L'hyperplasie peut porter sur les follicules ou sur les éléments réticulo-endothéliaux.

Atteinte des follicules : ceux-ci sont augmentés de volume, leurs limites ne sont pas nettes, le centre germinatif est peu distinct, les éléments atypiques nombreux. Il semble que le plus souvent, comme l'indiquent CHEVALLIER,

HARTWICH, NELKEN, MARCHAL, BARGETON et MAHOUDEAU, SABBRAZÈS et SARIC, WISING, l'hyperplasie des follicules s'associe à l'hyperplasie des cellules réticulaires et des cellules bordant les sinus. Il en est également ainsi dans un cas de STIRNIMANN, rapporté par GLANZMANN, et où l'examen porte sur un ganglion mésentérique. L'atteinte lymphoïde l'emporte en importance, dans les cas de FOX, LONGCOPE, CHEVALLIER, MARCHAL, BARGETON et MAHOUDEAU.

Pour d'autres, l'atteinte réticulo-endothéliale l'emporte légèrement (HARTWICH) ou même nettement. Et on a souvent décrit des aspects de dispersion des lymphocytes par l'hyperplasie réticulo-endothéliale (MAC LEAN, DAVIDSOHN, WISING dans un de ses cas). Il est même arrivé qu'on trouve des lésions de nécrose (PRATT, EISMAYER et PUTSCHAR). VOGL insiste au contraire sur l'abondance des cordons conjonctifs, avec nombreux fibroblastes : tendance à une évolution cicatricielle à la suite d'un processus sévère. Enfin MAZET a examiné des coupes dont le fond était constitué par des cellules à cytoplasme mal coloré, à noyau non coloré : impression de début de dégénérescence caséuse, de sidération cellulaire, bien que les membranes fussent intactes. L'aspect monotone observé par MAZET était également peu en accord avec les constatations habituelles. DOWNEY et STASNEY insistent au contraire sur la variété des altérations présentes : ainsi, dans leur cas I, deux pièces prises sur le même ganglion étaient dissemblables. La plus grande montre une forte hyperplasie lymphatique, avec un léger œdème et de petits nodules de cellules réticulaires gonflées et arrondies, la seconde une hyperplasie réticulaire.

En résumé, comme dans le sang, l'origine lymphoïde ou réticulo-endothéliale des éléments atteints semble variable,

et habituellement le processus hyperplasique s'étend à l'ensemble du ganglion. On comprend qu'un tel aspect, moins caractéristique en somme que celui du sang, puisse prêter à des erreurs. Le bouleversement structural moindre, l'absence de cellules de Sternberg ne permettent pas toujours d'écarter la maladie de Hodgkin : dans une observation de LONGCOPE, on avait envisagé le diagnostic sur les résultats de l'examen histologique (il y avait d'assez nombreux éosinophiles). Plus souvent peut-être, on pourrait penser à la leucémie lymphoïde, mais la monotonie moindre des coupes est un bon élément différentiel. En réalité, des lymphadénites chroniques diverses pourraient tout aussi bien prêter à erreur. La question est de peu d'intérêt pratique, car l'examen clinique, hématologique et sérologique donne avec plus de facilité des résultats beaucoup plus sûrs que ceux de l'examen histologique. SPRUNT et EVANS constataient déjà la difficulté d'en interpréter les résultats : ayant demandé l'avis de deux anatomo-pathologistes, ils reçurent des réponses sensiblement différentes.

Dans une autopsie pratiquée quelques mois après l'évolution de la mononucléose infectieuse, le malade étant mort de néphrose, BASS et HERMANN n'ont trouvé aucune anomalie à l'examen des ganglions.

Indiquons enfin qu'en confrontant les résultats histologiques avec l'étude de l'empreinte ganglionnaire, DOWNEY et STASNEY sont arrivés à une conception histogénétique, d'après laquelle, dans la mononucléose infectieuse, les lymphocytes dériveraient des cellules du réticulum, sans passage par un stade lymphoblastique : maturation rapide (peut-être même « surmaturation »). Ce ne serait que l'exagération d'un processus normal. Dans la leucémie lymphoïde, au contraire, il y aurait passage par un stade

lymphoblastique, la maturation se faisant mal et ne s'achevant pas.

TZANCK, DREYFUS et BESSIS, et DREYFUS dans sa thèse, n'acceptent pas cette façon de voir : ceux des éléments rencontrés au cours de la mononucléose infectieuse qui naissent directement des cellules du réticulum sont, non des lymphocytes anormaux, mais des monocytes. Si même on pense avec FERRATA que le lymphocyte dérive de la cellule réticulaire indifférenciée, on ne peut guère admettre que ce soit directement, sans passage par les formes jeunes classiques qui précèdent le lymphocyte adulte.

APERÇU GÉNÉRAL DES RÉSULTATS HÉMATOLOGIQUES ET ANATOMIQUES

Il ne nous paraît pas inutile de résumer en quelques mots les faits à l'étude desquels est consacré ce chapitre. Existence d'une réaction myéloïde, transitoire et légère, mais précoce et sans doute fréquente; puis très rapidement apparition d'une mononucléose relative élevée avec ou sans hyperleucocytose; présence de cellules mononucléées anormales, fragiles, à cytoplasme abondant, souvent basophile, à noyau excentrique, d'où souvent aspect rappelant de près ou de loin celui du plasmocyte; variété des éléments rencontrés dans la même lame : tels sont les caractères communs à toutes les variétés cliniques, et sur lesquels repose en pratique le diagnostic hématologique de la mononucléose infectieuse.

La filiation de la majorité des éléments est souvent difficile à déterminer, ce qui rend illusoire la précision numérique de certaines « formules leucocytaires ». Cependant,

il est vraisemblable que, parmi les éléments anormaux, les uns sont des lymphocytes pathologiques, d'autres des monocytes, le nombre des premiers semblant généralement l'emporter. La proportion des éléments jeunes est discutée, mais sans doute suffisante pour que l'on puisse parler d'une « déviation vers la gauche » pour les agranulocytes comme pour les granulocytes. L'existence d'une réaction mixte, lymphocytaire et monocytaire, est assez particulière à la mononucléose infectieuse, mais ne saurait étonner si l'on se souvient que même le tissu myéloïde n'est pas indemne de toute atteinte au début. L'adénogramme, le myélogramme, les examens histologiques, confirment que les lignes lymphoïde et réticulo-endothéliale sont l'une et l'autre atteintes. Tels sont dans leurs grandes lignes les résultats hématologiques et anatomiques qui peuvent aider à préciser la place nosologique de la mononucléose infectieuse et à résoudre les problèmes pathogéniques.

CHAPITRE III

Les données sérologiques et expérimentales

I. — LES DONNÉES SÉROLOGIQUES. LA RÉACTION DE PAUL ET BUNNELL.

Définition et signification. — Depuis quelques années, on dispose pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse d'un critère sérologique dont la valeur ne le cède en rien à celle des réactions biologiques auxquelles, en pratique médicale, on accorde le plus de confiance : c'est là un fait d'une importance essentielle, tant au point de vue clinique qu'au point de vue nosologique.

On sait que les hématies de mouton contiennent un antigène — antigène de Forssman — qui est le type même des « antigènes ubiquitaires » ; il se retrouve dans les espèces animales les plus diverses (cobaye notamment, et de nombreux vertébrés et invertébrés), soit dans les organes seuls, soit dans les organes et le sang (ainsi chez le cheval). Par contre, il est des espèces zoologiquement voisines du mouton (bœuf, lapin, porc) et auxquelles manque l'antigène de

Forssman. A l'antigène de Forssman, appelé antigène hétérogène pour exprimer le fait que son action est étrangère à la nature des tissus dont il est extrait, correspond par définition un anticorps qui hémolyse les globules de mouton (anticorps hétérophile) : il est aisé d'obtenir des sérums qui contiennent cet anticorps. En 1924, HANGANATZIU montra que chez l'homme, au cours de la maladie du sérum, le taux des hémolysines anti-mouton (normalement présentes en faible quantité) s'accroît dans de fortes proportions. On chercha, par la suite, si dans d'autres circonstances pathologiques, il n'en était pas de même. C'est ainsi que PAUL et BUNNELL découvrirent en 1932, « by accident », la présence, dans le sérum des sujets atteints de mononucléose infectieuse, d'un taux élevé d'agglutinines anti-mouton. D'où un procédé diagnostique dont la valeur fut vite reconnue.

Un complément très important devait être apporté aux travaux de PAUL et BUNNELL par DAVIDSOHN, puis BAILEY et RAFFEL, STUART, GRIFFIN, FULTON et ANDERSON. Il fut démontré que les agglutinines en cause dans la réaction de Paul et Bunnell sont nettement différentes des anticorps hétérophiles du type Forssman. Contrairement à ces anticorps, elles ne sont pas absorbées par l'extrait de rein de cobaye (qui contient l'antigène de Forssman) ou ne le sont que très partiellement; par contre, elles sont absorbées en grande partie ou totalement par les globules de bœuf (animal étranger au « groupe Forssman »). De là un perfectionnement technique qui, comme y ont insisté entre autres DAVIDSOHN et DEMANCHE, augmente beaucoup la valeur pratique de la réaction : le diagnostic sérologique devient possible par l'identification des agglutinines alors même que le malade a reçu une injection sérique qui détermine une

augmentation du taux des anticorps du type Forssman, mais non, à elle seule, l'apparition d'agglutinines absentes du sérum normal. Dans d'autres cas, le taux des agglutinines reste faible, et on pourrait tenir la réaction pour négative si l'épreuve d'identification des agglutinines ne montrait l'absorption par les globules de bœuf, la non-absorption par l'extrait de rein de cobaye.

Au point de vue théorique également, la découverte de DAVIDSOHN est d'une grande portée. Deux hypothèses furent en effet émises par PAUL et BUNNELL eux-mêmes pour expliquer l'apparition d'un taux élevé d'agglutinines anti-mouton dans le sérum des malades atteints de mononucléose infectieuse : ou bien l'agent pathogène de l'affection contient un antigène du type Forssman, ou bien les agglutinines sont élaborées par les cellules anormales qui apparaissent dans le sang des sujets.

Le rôle du système réticulo-endothélial, y compris sans doute les monocytes, dans le déterminisme de l'ensemble des fonctions d'immunité (macrophagie, production des anticorps, etc.) apparaît prépondérant, encore que difficile à démontrer rigoureusement (BORDET), les expériences de blocage étant assez peu satisfaisantes : l'inhibition n'est jamais totale, l'excitation lui succède, et il est malaisé de faire la part de ces deux processus inverses dans chaque cas particulier (voir MIDY, HIRAI et GON). L'augmentation du taux des agglutinines anti-mouton normales pouvait donc paraître due à l'atteinte du système réticulo-endothélial, et sans lien direct avec le germe en cause. Ce qui diminuerait la confiance qu'on met en la spécificité de la réaction de Paul et Bunnell.

Cependant il était tentant d'admettre que l'agent de la

mononucléose infectieuse contient un antigène analogue à l'antigène de Forssman. Ce dernier est si répandu qu'il n'y avait pas lieu de s'étonner d'une telle coïncidence : la propriété groupale A de l'hématie humaine semble bien avoir pour support un agglutinogène sinon identique, du moins très analogue avec l'antigène de Forssman, et des antigènes très comparables ont été décelés dans des bacilles paratyphiques, dans le bacille de Shiga. Notons encore que BAILEY et SHORB ont pu immuniser des lapins contre le pneumocoque au moyen de l'injection d'hématies de mouton. Il n'est donc pas sans exemple que des antigènes très voisins puissent être mis en évidence à la fois dans certaines hématies et dans des germes pathogènes.

Depuis que les travaux de DAVIDSOHN ont mis en pleine lumière la différence très nette qui sépare les agglutinines en cause dans la réaction de Paul et Bunnell des agglutinines normales du sérum humain, il est devenu certain que la réaction sérologique ne traduit pas uniquement une stimulation du système réticulo-endothélial, dont l'hyperactivité ne pourrait qu'augmenter le taux des agglutinines normales, si un processus spécifique n'était pas en cause. On peut donc tenir pour très probable que la réaction de Paul et Bunnell traduit la production d'anticorps spécifiques, correspondant à un antigène microbien. Ces anticorps se trouvent avoir la propriété d'agglutiner les hématies de mouton, sans doute parce que celles-ci contiennent un antigène distinct de l'antigène de Forssman et très voisin de celui ou de l'un de ceux qui entrent dans la composition de l'agent de la mononucléose infectieuse. On ne pourra naturellement se prononcer formellement que lorsque ce germe sera connu avec certitude, et isolé et cultivé couramment. Mais dès maintenant la réaction

d'agglutination de Paul et Bunnell apparaît comme spécifique dans son essence, malgré la possibilité rare de résultats positifs ou négatifs inexpliqués : ces derniers faits ayant leur équivalent dans les erreurs auxquelles peuvent donner lieu, exceptionnellement, les procédés de diagnostic sérologique, même les plus éprouvés.

La valeur du critère sérologique dans le diagnostic de la mononucléose infectieuse ne repose pas seulement sur les données théoriques que nous venons d'indiquer : elle a été confirmée, comme nous allons le voir, par l'emploi courant de la réaction de Paul et Bunnell en clinique. Nous n'envisagerons pas ici les problèmes techniques pour lesquels nous renvoyons à l'article de DURUPT et surtout aux travaux de DEMANCHE, qui ont abouti à la mise au point d'une technique aujourd'hui journellement utilisée. Indiquons simplement que la réaction ne peut être tenue pour positive qu'au-dessus du taux de 20 unités de l'échelle de DEMANCHE (taux de 1 : 56). Quel que soit le nombre des unités, il faut exiger que l'épreuve d'identification des agglutinines montre la différence avec les anticorps du type Forssman. Lorsque le taux des agglutinines est inférieur à 20, elles sont souvent, quelle que soit leur nature, absorbées entièrement aussi bien par l'extrait globulaire de bœuf que par l'extrait de rein de cobaye. Au-dessus de 20 unités, la différenciation est possible et permet de donner une réponse positive ou négative, même avec un nombre d'unités médiocrement élevé.

La réaction de Paul et Bunnell en clinique. — Tous les auteurs qui ont étudié le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse et surtout qui ont effectué de nombreux examens de contrôle (DEMANCHE, BALGAIRIÈS et CHRISTIAENS,

BANG et KRISTENSEN, BERNSTEIN, BUTT et FOORD), s'accordent pour insister sur la rareté des résultats positifs en dehors de la mononucléose infectieuse. En particulier la réaction est négative dans les affections qui peuvent prêter à erreur par leur similitude clinique ou hématologique avec la mononucléose infectieuse : les leucémies (BOVERI, FRIEDEMANN et BEER, BOVERI, MINKENHOF), la maladie de Hodgkin (ROSENTHAL et WENKEBACH, DEMANCHE, BERNSTEIN), les lymphadénies (BOVERI), les angines avec adénites satellites (DEMANCHE), la rubéole (DEMANCHE, MINKENHOF), l'angine de Vincent typique avec réaction lympho-monocytaire faible ou nulle (FRIEDEMANN et BEER), la typhoïde, même quand il existe une hyperleucocytose avec mononucléose élevée (DEMANCHE), la fièvre de Malte (BERNSTEIN), la coqueluche (FRIEDEMANN et BEER), etc... Les réactions positives au cours de maladies autres que la mononucléose infectieuse se comptent par unités, sur des milliers d'examenés pratiqués. Le fait est signalé dans la scarlatine (PAUL et BUNNELL), les oreillons (GLANZMANN et OTTENSOOSER), la rubéole, la tuberculose, la filariose (MINKENHOF), le diabète (DEMANCHE, DÜDEBECK), et dans diverses affections (rougeole notamment) par WOLF. Mais ce dernier n'utilisait pas l'épreuve d'identification des agglutinines.

Dans la mononucléose infectieuse, par contre, les résultats sont régulièrement positifs : constamment, à quelques exceptions près, dans les formes à type de « lymphadénose aiguë bénigne ». Dans la « fièvre ganglionnaire » de l'enfant, dont il ne semble pas avoir été observé de grandes épidémies récentes, réaction également positive (WOLF, GLANZMANN et OTTENSOOSER). Dans les formes viscérales, il en est de même, par définition, pourrait-on dire, puisque, le tableau clinique étant atypique, on ne pose plus guère le

diagnostic sur les modifications sanguines seules, si la réaction est négative. L'emploi du critère sérologique a confirmé l'existence, déjà admise auparavant, des formes viscérales et en a étendu le champ.

Les résultats de l'examen sérologique ont été diversement appréciés dans les cas où la symptomatologie est dominée par une forte angine. ROSENTHAL et WENKEBACH ont trouvé, dans ces circonstances, des réactions négatives. La plupart des auteurs ont eu des résultats positifs là aussi (RÜDEBECK, BOVERI : ce dernier une fois jusqu'au taux de 1 : 16384). DEMANCHE, LEMIERRE, LEHNDORFF ne font pas de différence entre les formes cliniques pour ce qui est des résultats sérologiques, régulièrement positifs. Ajoutons que la réaction a été trouvée positive au cours de la maladie expérimentale transmise de l'homme au singe, tous les examens bactériologiques restant négatifs. Aucun examen sérologique n'a été fait, à notre connaissance, chez des animaux inoculés avec une culture de *Bacterium monocytogenes*.

L'augmentation du taux des agglutinines anti-mouton semble apparaître peu après les premiers symptômes. DEMANCHE a vu la réaction être positive trois jours après le début clinique; dans un cas de WORMS et DEMANCHE, elle était négative à la fin du premier septénaire et devint positive par la suite.

C'est dire qu'il y a lieu de répéter l'examen sérologique lorsqu'il a été pratiqué dès les premiers jours, le diagnostic de mononucléose infectieuse étant envisagé, et que les résultats ont été négatifs. La réaction reste positive pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois : 296 jours dans une observation de DAVIDSON (il s'agissait d'une forme grave :

voir p. 22). DEMANCHE a montré que la négativation se produit en deux temps : baisse rapide du taux des agglutinines, la présence des agglutinines caractéristiques de la mononucléose infectieuse, en faible quantité, se prolongeant encore assez longtemps : 3, 4 mois.

Nous ignorons complètement l'interprétation des réactions positives en dehors de la mononucléose infectieuse; elles sont assez rares pour qu'on ne puisse éliminer la possibilité de simples coïncidences : le sujet ayant pu présenter, quelque peu auparavant, une forme très fruste de la maladie.

Quant aux réactions négatives rencontrées au cours de l'évolution d'une mononucléose infectieuse ayant paru certaine cliniquement et hématologiquement, leur interprétation est discutée. DAVIDSOHN tend à admettre qu'il y a deux groupes de cas dans la mononucléose infectieuse : les cas « séro-positifs » et « séro-négatifs ». ROSENTHAL et WENKEBACH rapportent des faits analogues. DEMANCHE a eu un résultat négatif chez un nourrisson atteint d'une forme par ailleurs typique. De même VENATI et MOLFESE, GOUNELLE et FOLLIN. Enfin, rappelons-le, bien que ce ne soit pas l'avis général, la réaction serait négative dans l'« angine à monocytes » d'après ROSENTHAL et WENKEBACH. Faut-il voir là des défaillances de la méthode, admettre avec WEIL et ASHKENASY, que le résultat sérologique négatif indique qu'on a affaire à une « adéno-lymphoïdite aiguë symptomatique », ou enfin exclure l'« angine à monocytes » du cadre de la mononucléose infectieuse? Nous pensons que, comme les meilleurs critères sérologiques (séro-diagnostic de la typhoïde par exemple), la réaction de Paul et Bunnell peut donner à titre exceptionnel des résultats positifs ou négatifs inexpliqués. Mais il faut exiger

un tableau clinique et hématologique vraiment typique pour porter le diagnostic lorsque l'examen sérologique est négatif. Nous reviendrons sur l'aspect nosologique du problème, particulièrement en ce qui concerne l'« angine à monocytes ».

SCHMIDT et NYFELDT ont trouvé la réaction de Paul et Bunnell négative dans le liquide céphalo-rachidien.

Autres faits sérologiques. — La réaction de Wassermann est naturellement négative en règle générale. Mais il arrive qu'elle soit positive, légèrement ou fortement, au cours de la mononucléose infectieuse, comme l'ont indiqué CHEVALLIER et RAVAUT, BOULIN et RABEAU, puis LÖHE et ROSENFELD, GOODING, P. WEBER, WEBER et BODE, WAWERSIG.

Dans les observations de RADFORD et ROLLESTON, il s'agissait d'une coïncidence.

Particulièrement probants sont les cas récents dans lesquels la réaction de Wassermann et la réaction de Paul et Bunnell, l'une et l'autre pratiquées, étaient toutes deux positives et eurent une évolution parallèle, se négativant en quelques semaines, malgré l'absence de tout traitement antisyphilitique (BERNSTEIN, SADUSK, HATZ, SAPHIR).

La réaction de Hecht fut passagèrement positive dans un cas de COUADAU (thèse Lyon, 1934).

Les réactions de Kahn et Meinicke ont parfois été trouvées positives. Mais il arrive aussi que les réactions de floculation soient négatives, alors que la réaction de Wassermann est franchement positive, et cette dissociation attire l'attention.

La variété des agglutinines qui peuvent apparaître au cours de la mononucléose infectieuse a été soulignée par

BELK (isoagglutinine, hétéroagglutinines et hétérohémolysines pour globules de mouton, de cheval, de lapin, de cobaye, autohémagglutinine). Il existait dans quelques cas de BERNSTEIN une agglutination, à des taux élevés, du bacille d'Eberth, du paratyphique B ou du bacterium melitense. STEPANOFF a trouvé une agglutination du bacille d'Eberth à 1:200, la dernière injection de vaccin antityphique remontant à quatre ans. Il se peut qu'il existe réellement une tendance de l'organisme atteint par la mononucléose infectieuse à fabriquer des anticorps et que le taux d'agglutinines existant auparavant en faible quantité s'élève considérablement. Mais ce ne peut être là, nous l'avons vu, la seule raison de l'apparition des agglutinines anti-mouton.

II. LES RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES ET LES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.

Résultats négatifs ou dépourvus de signification étiologique. — La plupart des recherches bactériologiques faites pour élucider l'étiologie de la mononucléose infectieuse ont donné des résultats nuls ou peu significatifs.

L'hémoculture a été négative, sauf dans un cas d'ODDO (entérocoque) et un de RADFORD et ROLLESTON, outre ceux de NYFELDT sur lesquels nous reviendrons. Dans la gorge, on a très souvent trouvé du streptocoque (notamment de LAVERGNE et PILOD, R. GILBERT et M. COLEMAN, GLANZMANN) ou l'association fusospirillaire (CARNOT, WEISSENBACH, BOLTANSKI et WEILL, DE LAVERGNE et PILOD, CHEVALLIER et BIZE, JANBON, M^{me} LABRAQUE-BORDENAVE et M^{me} GAUTHIER, RAILLIET,

GINSBOURG et JEANSON, OTTO, BUCH, etc). Nous reviendrons sur les conclusions peu convaincantes que certains auteurs ont tirées de faits semblables. En partant également de l'exsudat pharyngé, on a parfois cultivé un bacille diphtéroïde apathogène (SABRAZÈS et SARIC, CADY). Le bacille diphtérique est toujours absent; quelques cas de diphtérie succédant à une mononucléose infectieuse ont été signalés (MARGUERITTE, thèse Paris, 1935).

Dans des ganglions on a parfois décelé des germes dont le pouvoir pathogène n'est pas démontré : un spirochète (GORHAM, SMITH et HUNT), un diphtéroïde apathogène (COON et THEWLIS). Sur une coupe de ganglion, MAZET a découvert de petits bacilles, associés à des microsporoïdes, avec des formes intermédiaires. WAITZ n'estime pas démontré qu'il s'agisse de germes et se demande si les aspects observés ne correspondent pas à un processus d' « hématexodie ».

La cuti-réaction est souvent négative (LONGCOPE, CASTEX et PAVLOVSKY) et on n'a jamais trouvé de bacille de Koch dans les ganglions. La survenue d'une mononucléose infectieuse pourrait peut-être influencer l'évolution de certains cas de tuberculose (ARNAUD, WEILLER et WELLHOF).

Enfin, de nombreuses inoculations de sang, de suc ganglionnaire, d'urines ont été faites sans succès à des animaux de laboratoire (en particulier par CHEVALLIER, GLANZMANN, MINKENHOF).

Transmission expérimentale de la mononucléose infectieuse. — La transmission à l'animal a parfois été réalisée. BLAND, ayant injecté à un lapin du sang citraté de malade atteint de mononucléose infectieuse, a observé l'apparition

d'anémie, de fièvre avec leucopénie, granulocytopénie et monocytose. On notait la présence d'adénomégalias, d'hépatosplénomégalie. A l'autopsie, poumons œdématisés, foyers nécrotiques dans le foie et la rate, tissu lymphoïde peu atteint, grosse réaction réticulo-endothéliale. La maladie était transmissible de lapin à lapin. Elle paraît, d'après BLAND, distincte de l'infection par le *Bacterium monocytogenes* et de la maladie spontanée du lièvre, décrite par AOKI, KONDO et TAZAWA. Celle-ci est caractérisée par l'apparition d'adénomégalias, mais aussi par d'autres signes très peu semblables à ceux de la mononucléose infectieuse (nodules dans le péritoine). L'homme pourrait être atteint de cette maladie sous forme d'un gonflement douloureux de ganglions lymphatiques, accompagné d'une fièvre de courte durée.

Peu après sa première publication, BLAND put établir que la maladie du lapin, telle qu'il l'avait observée dans ses tentatives de transmission de la mononucléose infectieuse, est due à un protozoaire appartenant au genre *Toxoplasma*, et voisin du *Toxoplasma cuniculi*, parasite naturel du lapin. Il s'en distingue néanmoins par un caractère important : le pouvoir pathogène pour le singe, chez lequel apparaissent des lésions un peu différentes de celles du lapin, avec, comme symptômes hématologiques, une hyperleucocytose légère, une granulocytopénie et une lymphocytose marquées (peu de monocytes). BLAND n'affirme du reste pas que la mononucléose infectieuse soit due au *Toxoplasma* qu'il a découvert. WISING estime que le rôle pathogène du *Toxoplasma* est douteux en raison de son analogie avec un saprophyte du lapin.

SABRAZÈS et SARIC ont déterminé chez le lapin une aug-

mentation de la lymphocytose en partant d'une culture d'exsudat amygdalien. GORHAM, SMITH et HUNT ont également réussi des inoculations avec en outre contamination accidentelle humaine de laboratoire; l'agent pathogène semble avoir été l'association fuso-spirillaire. Les auteurs ont du reste aussi obtenu une élévation de la mononucléose par injection de fuso-spirilles morts. L'interprétation de ces résultats est difficile. Sans doute faut-il bien distinguer deux faits : la surinfection fréquente de l'angine de la mononucléose infectieuse par l'association fuso-spirillaire, la possibilité d'une réaction lymphocytaire, dépourvue de tout rapport avec la mononucléose infectieuse, au cours de certaines angines de Vincent.

Plus récemment, WISING a pu reproduire chez le singe (*macacus rhesus* ou *cercopithèque*) des symptômes très analogues à ceux de la mononucléose infectieuse, par injection intracérébrale ou sous-cutanée d'une émulsion ganglionnaire. Le passage à d'autres singes a été tenté avec succès. Il se produisit ici encore, chez un assistant, une contamination accidentelle suivie de l'apparition des signes cliniques, hématologiques et sérologiques de la maladie. Résultats analogues de VAN DEN BERGHE et LIESSENS, la transmission de singe à singe étant obtenue, dans un cas, avec du sang passé sur filtre Seitz E. K. Les auteurs en déduisent que l'agent de la maladie est un virus filtrant. Enfin, SOHIER, LÉPINE et SAUTTER ont transmis la mononucléose infectieuse au *macacus rhesus* et du *macacus rhesus* à l'homme. Un point remarquable ici est l'absence de tout signe clinique ou presque, les stigmates hématologiques et sérologiques ayant seuls permis d'affirmer le succès de l'expérience. STANNUS et FINDLAY ont également réussi la transmission de la maladie au *macacus rhesus*.

Mononucléose infectieuse et listerellae. — La mononucléose infectieuse est, nous venons de le voir, transmissible au singe, peut-être au lapin, celui-ci présentant une maladie plus grave que l'affection humaine, celui-là des symptômes légers ou même une évolution cliniquement apparente. On a pu soutenir que l'agent pathogène était un protozoaire du genre *toxoplasma* (BLAND). Pour autant qu'une filtration unique soit probante, on pourrait penser avec VAN DEN BERGHE et LIESSENS que le germe en cause est un virus filtrant; mais on sait qu'il serait erroné de conclure de la filtrabilité d'un microbe à son invisibilité (LEVADITI, 160, p. 20). Et NYFELDT, il y a déjà plusieurs années, a avancé que l'agent de la mononucléose infectieuse était une bactérie du genre *listerellae* qu'il propose d'appeler *Bacterium monocytogenes hominis*, par analogie avec le *Bacterium monocytogenes* de MURRAY.

Résumons tout d'abord ce qu'on sait de ce dernier. C'est un coccobacille à bouts arrondis, mobile, muni d'un long flagelle terminal. Il est gram positif. Les cultures sont pauvres, lentes à pousser sur milieu ordinaire, un peu moins si on les additionne de sang de cheval (voir HAUDUROY, p. 271). C'est l'agent d'une maladie épizootique du lapin, découverte et décrite par MURRAY, WEBB et SWANN en 1926, d'une affection mortelle de certains rongeurs de l'Afrique du Sud (gerbilles). La maladie du lapin a été étudiée en détail par MURRAY, WEBB et SWANN, puis BLOOM, REZZESI, PENATI et MOMIGLIANO, ANTON, etc... La dose minima léthale est d'environ 0,1 mgr par kgr d'animal. La mort survient en moins de deux jours. Principales manifestations : œdème généralisé avec ascite, ganglions lymphatiques gros et œdématiés, atteinte des surrénales, leucopénie.

L'emploi des doses subléthales permet d'observer et d'étudier des modifications hématologiques importantes : augmentation de la leucocytose, après un stade leucopénique, élévation marquée du nombre des grands mononucléaires, mais non des lymphocytes et des polynucléaires.

L'effet sur la formule sanguine est encore net avec des doses minimales (0,0001 mgr par kg). Le pouvoir phagocytaire des grands mononucléaires est augmenté pour le *Bacterium monocytoenes* à l'exclusion des autres germes. Enfin, agglutination spécifique. Tels sont les principaux points développés par MURRAY, WEBB et SWANN, qui insistent sur l'intérêt de cette stimulation spécifique de la production des « grands mononucléaires » tout en envisageant l'hypothèse qu'il existe également un chimiotactisme pour les polynucléaires, ne se manifestant qu'au début (et seulement sur les surfaces sereuses). Ceci nous rapproche quelque peu des faits hématologiques observés dans la mononucléose infectieuse humaine : réaction myéloïde précoce et légère, réaction lympho-monocytaire plus tardive. La plus grande différence hématologique est la non-élévation du nombre des lymphocytes dans la maladie du lapin. Indiquons que PENATI et MOMIGLIANO n'ont pas confirmé sur ce point les résultats de MURRAY et ont trouvé une réaction mixte lymphocytaire et monocytaire.

La comparaison entre cette maladie, spontanée ou expérimentale, du lapin et la mononucléose infectieuse serait dénuée d'intérêt si NYFELDT n'avait, à plusieurs reprises, isolé du sang et du liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de mononucléose infectieuse, une bactérie non identique au *Bacterium monocytoenes*, mais très voisine. Voici le procédé qu'il utilisait en 1929 (189) : on mélange 0,5 cc de solution de citrate de sodium à 3 % et 4 cc 5 de sang. On

laisse reposer quatre jours à 18°. Les bactéries peuvent être décelées à l'examen direct dans la couche des leucocytes, et la culture pure est réalisable sur gélose du sang de cheval, ou dans un bouillon à la peptone Chapoteaut. Cependant, on a de nombreux échecs : la culture des *listerellae* est difficile et parfois l'hémoculture est négative même en partant du sang d'animaux infectés par de fortes doses de culture de *Bacterium monocytogenes*. Ajoutons que l'inoculation du *Bacterium monocytogenes* humanis détermine l'apparition de monocytose sanguine chez les animaux de laboratoire.

Récemment, SCHMIDT et NYFELDT ont obtenu des cultures de *listerellae* en ensemençant directement le sang (10 cc) ou le liquide céphalo-rachidien (2 cc) dans 150 cc de bouillon nutritif (voir p. 61). L'hémoculture a été positive deux fois (en quatre et six jours), la culture du liquide céphalo-rachidien quatre fois (en six à onze jours). CASPAR G. BURN a du reste isolé également des *listerellae* en partant du sang d'enfants mort-nés présentant des lésions de méningo-encéphalite. Et chez les bovidés et les ovidés il est des *listerelloses* à symptomatologie encéphalitique (cf. NYFELDT). Beaucoup plus graves que la mononucléose infectieuse humaine, les *listerelloses* animales s'en rapprochent donc par certains caractères.

La solution, indiquée par NYFELDT, du problème de l'étiologie de la mononucléose infectieuse peut donc paraître satisfaisante. Elle ne saurait être admise sans quelques réserves tant que des examens plus nombreux n'auront pas permis de cultiver le « *Bacterium monocytogenes hominis* » à partir d'un matériel provenant de sujets atteints de mononucléose infectieuse. Sans doute les recherches

bactériologiques auraient-elles le maximum de chances de succès si elles étaient entreprises dès le début clinique de la maladie. Enfin, il serait important d'étudier le taux des agglutinines anti-mouton dans le sang d'animaux atteints de listerelloses sûres, spontanées ou expérimentales.

CHAPITRE IV

Conclusion nosologique et aperçu pathogénique

I. — LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE, MALADIE AUTONOME.

Fièvre ganglionnaire, angine à monocyles et mononucléose infectieuse. — La fièvre ganglionnaire, la lymphadénose aiguë bénigne, l'angine à cellules lymphoïdes, syndromes assez différents l'un de l'autre, ne représentent-elles vraiment que les divers aspects d'une même maladie? La mononucléose infectieuse, au sens de SPRUNT et EVANS, ou lymphadénose aiguë bénigne, est, parmi ces formes, celle dont l'individualité est le plus apparente : les faits groupés sous ce nom constituent un groupe homogène, comme l'ont reconnu même les auteurs les moins enclins à incriminer une action microbienne spécifique.

On doit simplement se demander si les rares cas répondant entièrement à ce type clinique et hématologique et dans lesquels la réaction de Paul et Bunnell est négative doivent être ou non rattachés à la mononucléose infectieuse, non pas seulement au sens d'une analogie dans le mécanisme pathogénique, mais au sens précis d'une déter-

mination par le même agent spécifique. Ainsi posée, la question est actuellement insoluble. Mais, le critère sérologique étant actuellement le meilleur de ceux dont on dispose, il nous paraît imprudent d'accorder une place importante à ces « formes séro-négatives » ; elles existent sans doute, comme dans la typhoïde ou la syphilis, mais jusqu'à plus ample informé on doit les considérer comme exceptionnelles, et il ne faut pas s'accoutumer à en faire le diagnostic à la légère. De même, on n'accordera nulle valeur aux réactions sérologiques positives, si le sang est absolument normal.

La situation de la fièvre ganglionnaire est assez différente. Bien que certains des traits caractéristiques de la mononucléose infectieuse apparaissent déjà dans la description de PFEIFFER, il n'est pas douteux qu'en l'absence de tout critère hématologique, des faits hétérogènes sont réunis sous le nom de « fièvre ganglionnaire » (CHEVALIER). Cependant, il semble qu'en soient déjà exclus les « bubons adénoïdo-grippaux », les angines avec adénite satellite. On ne peut suivre les auteurs qui se sont refusés à admettre la disjonction et étendent démesurément le domaine des complications ganglionnaires de la grippe (ROUSSEAU SAINT-PHILIPPE). Dès lors, peu importe, à condition de s'entendre sur le sens des mots, qu'on emploie le terme de fièvre ganglionnaire uniquement pour les faits qui entrent dans le cadre de la mononucléose infectieuse, ou que, avec CATHALA (64, discussion), ce soient ces derniers auxquels on refuse le nom de « fièvre ganglionnaire ». Il est cependant regrettable que la « vraie fièvre ganglionnaire » des uns soit la « fausse fièvre ganglionnaire » des autres. L'essentiel est qu'on admette, comme CATHALA, qu'il est des adénites non suppurées accompagnant des « rhi-

nopharyngites », survenant par petites épidémies, entièrement distinctes des bubons angineux ou grippaux, et traduisant l'évolution d'une infection spécifique. On ne peut dire quelle proportion exacte des malades de PREIFFER présentait exactement une infection de ce type. Mais on peut tenir pour acquis que ces faits entrent dans le cadre de la mononucléose infectieuse dont on retrouve tous les caractères cliniques (contingence de l'angine, généralisation des adénomégalias, splénomégalie), évolutifs (hénignité, absence de suppuration), épidémiologiques et sérologiques. Nous avons déjà insisté sur l'absence de tout élément de différenciation hématologique entre les formes de l'enfant et celles de l'adulte. Rappelons que l'augmentation du taux des agglutinines anti-mouton dans le sérum n'est pas sous la dépendance directe des phénomènes hématologiques : il s'agit de faits distincts, ce qui donne toute sa valeur à leur association.

La nosographie de l' « angine à monocytes » ou « à cellules lymphoïdes » prête à des discussions analogues. Dans la plupart des cas décrits sous ce nom, l'adénomégalie est généralisée, la splénomégalie existe et l'analogie avec les autres types cliniques de mononucléose infectieuse est confirmée par l'examen de sang. Dans les observations récentes, l'examen sérologique apporte la preuve que le rattachement à la mononucléose infectieuse est légitime. Cependant, la réaction de Paul et Bunnell est assez souvent négative, d'après certains auteurs; hématologiquement, la proportion des monocytes typiques est souvent élevée et la leucocytose normale ou basse : ce dernier point n'est nullement un argument contre la mononucléose infectieuse, mais il rapproche certaines « angines à monocytes » de l'agranulocytose.

Aussi, récemment encore, SCHULTZ, WEBER, GINGOLD se refusent-ils à considérer l'angine à cellules lymphoïdes comme une forme de mononucléose infectieuse. Ce n'est du reste pas l'avis général, les nuances hématologiques invoquées étant souvent bien légères, et les résultats sérologiques positifs paraissent trancher le débat. Cependant, comme pour la fièvre ganglionnaire, il est vraisemblable que la totalité des faits réunis sous le nom d'angine à monocytes n'entrent pas dans le cadre de la mononucléose infectieuse. L'agranulocytose et la mononucléose infectieuse sont deux maladies absolument distinctes, encore que le diagnostic puisse être difficile entre elles. Mais il n'en est que plus frappant de voir affirmer que l'angine à monocytes peut « passer à l'agranulocytose ». De telles observations ne correspondent certes pas à des cas de mononucléose infectieuse. Aussi nous paraît-il légitime d'admettre l'existence d'une « monocytose infectieuse leucopénique » (ROSENTHAL) (granulocytopénique serait une traduction plus exacte, le terme de leucocytes étant aux Etats-Unis réservé aux granulocytes). Cette étiquette nous semble convenir à des observations d'« angine à monocytes » avec leucocytose normale ou basse, forte monocytose, réaction de Paul et Bunnell négative. De tels faits sont étrangers à la mononucléose infectieuse, malgré les analogies cliniques, et voisins de l'agranulocytose infectieuse dont la monocytose infectieuse granulocytopénique représente une forme atténuée, quelle que soit du reste la conception que l'on se fasse de l'étiologie et de la pathogénie de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires.

Quant aux formes viscérales pures, aux formes sans localisation apparente, aux formes frustes, leur identification nosologique, de même que leur diagnostic, n'est possible

que grâce à l'association des critères hématologiques et sérologiques. Cliniquement, en effet, de tels aspects n'ont en commun avec la mononucléose infectieuse que des caractères généraux nullement spécifiques. L'examen de sang donne des renseignements beaucoup plus précis, mais seules des nuances séparent l'image sanguine observée de celle de la « réaction lymphatique » signalée au cours de certaines infections. La réaction de Paul et Bunnell permet de se prononcer dans chaque cas particulier.

En résumé, il est légitime de réunir sous le nom de mononucléose infectieuse la quasi-totalité des lymphadénoses aiguës curables, une grande partie des cas de « fièvre ganglionnaire » au sens de PFEIFFER, la plupart des « angines à monocytes » ou « à cellules lymphoïdes ». A cet ensemble il faut joindre des formes atypiques, viscérales ou fébriles pures.

Doivent par contre être exclues du cadre de la mononucléose infectieuse un certain nombre d'angines dites à monocytes, et les adénites, satellites d'une angine streptococcique ou non, même si elles s'accompagnent d'une élévation de la mononucléose, les cellules anormales restant peu nombreuses et la réaction de Paul et Bunnell négative.

Pas plus que l'examen clinique, l'examen de sang ne donne toujours les mêmes résultats. Les types hématologiques décrits sont peu tranchés, les différences ne sont pas profondes, mais elles sont appréciables. Le fait que chacun d'entre eux peut correspondre à n'importe lequel des aspects cliniques indique déjà qu'il ne s'agit que de variantes. Le passage possible d'un type à l'autre le confirme. La réaction de Paul et Bunnell, ici encore, lève les derniers doutes. Il n'y a donc aucune différence nosologique entre les formes où les lymphocytes prédominent et

celles où les monocytes paraissent nombreux, l'association étant d'ailleurs la règle.

Etiologie de la mononucléose infectieuse. — Réunis entre eux ou séparés les uns des autres, suivant les auteurs, les divers aspects cliniques de la mononucléose infectieuse ont été parfois considérés comme des manifestations dues à un germe banal, la formule sanguine spéciale étant en rapport avec les conditions de terrain. C'est l'opinion de ceux qui voient dans la fièvre ganglionnaire une réaction à une angine préexistante, c'est celle de TÜRK et de plusieurs des observateurs qui, après lui, ont assisté à la guérison de malades chez lesquels on avait pensé à une leucémie aiguë. Insuffisance constitutionnelle ou acquise du tissu granulopoïétique, vicariance par le tissu lymphoïde (BAUER), « status thymico-lymphaticus », réaction réticulo-endothéliale, tels étaient les facteurs invoqués pour expliquer l'existence d'une mononucléose élevée chez des sujets porteurs d'une infection habituellement génératrice de polynucléose (streptococcie, par exemple). Un argument sérieux contre cette façon de voir est que, comme nous l'avons indiqué, la polynucléose peut exister au début de la mononucléose infectieuse, et être provoquée soit par une infection secondaire, soit artificiellement, au cours même de l'évolution. Cependant, avant qu'aux résultats de plus en plus précis de l'examen hématologique se joignissent les données sérologiques, nombreux étaient les auteurs qui, avec MARCHAND, DE LAVERGNE et PILOD, JED-LICKA, BENEDICT, EISMAYER et PUTSCHAR, doutaient que la mononucléose infectieuse fût une infection autonome et spécifique, comme le soutenaient CHEVALLIER, TIDY, GLANZ-MANN, VOGL, LEHNDORFF, SCHWARZ, etc. SABRAZÈS et SARIC

incriminent des propriétés particulières qu'ils attribuent aux germes en cause.

Aujourd'hui, la découverte d'une réaction d'agglutination spécifique fait pencher la balance en faveur de la détermination de la mononucléose infectieuse par un agent pathogène spécifique, hypothèse déjà appuyée sur des considérations d'ordre clinique, épidémiologique, hématologique. Le dernier pas serait franchi si l'on connaissait avec certitude l'agent pathogène. Le streptocoque, l'agent de la grippe épidémique n'ont été incriminés que par ceux qui soutenaient que les conditions de terrain jouaient un rôle essentiel dans le déterminisme des accidents. Pour l'« angine à monocytes », l'étiologie fuso-spirillaire a été souvent invoquée (ZIKOWSKY). Il s'agirait d'une action presque spécifique : la mononucléose est élevée au cours d'angine de Vincent, dans certaines formes membrano-ulcéreuses, d'après BUCH. Pour peu que la maladie présente une tendance plus forte à la généralisation, on observerait l'apparition d'un tableau clinique qui est celui de la mononucléose infectieuse avec angine marquée.

Il y aurait deux sortes d'angines à monocytes : les unes d'étiologie fuso-spirillaire, sensibles au traitement arsenical, les autres d'étiologie différente, non influencées par l'administration parentérale d'arsénobenzènes. Telle est l'opinion soutenue par FRIEDMANN avec ELKELES, puis avec BEER. SCHMEREL, JOHANSON admettent également que l'association fuso-spirillaire joue un rôle dans l'étiologie de la mononucléose infectieuse. Nous n'insisterons pas sur ces conceptions : il suffit de rappeler avec CHEVALLIER que l'association fuso-spirillaire est un agent d'infection secondaire extrêmement répandu au cours de toutes les atteintes de la muqueuse bucco-pharyngée (de la syphilis à la pella-

gre et au cancer). La réaction de Paul et Bunnell est négative au cours des angines de Vincent typiques, n'accompagnant pas des signes de mononucléose infectieuse. Le seul lien entre l'association fuso-spirillaire et l'angine de la mononucléose infectieuse est donc la surinfection possible de celle-ci par celle-là.

Il semble improbable que le toxoplasma de BLAND soit en cause, bien que, pour des raisons théoriques assez peu valables (cycle évolutif de la maladie, existence de réaction de Wassermann positive), on ait parfois avancé que la mononucléose infectieuse devait être une protozoose. Restent l'hypothèse du virus filtrant (VAN DEN BERGHE et LIESSENS) et les impressionnants résultats de NYFELDT. La mononucléose infectieuse n'est-elle qu'une « listerellose » humaine? On ne saurait encore l'affirmer sans réserve.

Quoi qu'il en soit, il faut admettre que la mononucléose infectieuse est une maladie due à un agent pathogène spécifique.

L'atteinte des organes hématopoiétiques au cours des infections est banale, les modifications de la formule sanguine fréquentes. Mais pour aucune des maladies du sang la preuve de l'étiologie microbienne n'avait été apportée, bien que l'allure clinique de certaines d'entre elles (leucémie aiguë, maladie de Hodgkin) incitât à la rechercher. La leucémie transmissible des poules, les monocytoses infectieuses animales sont aujourd'hui bien connues, et la mononucléose infectieuse est la première maladie du sang, observée chez l'homme, dont on ait la certitude qu'elle est déterminée par une action microbienne spécifique.

Certes, il serait imprudent, s'agissant d'une maladie in-

fectieuse, de nier *a priori* que le terrain puisse jouer un rôle. Et il est vraisemblable que la lymphocytose sanguine s'élève plus facilement chez certains sujets que chez d'autres. Mais c'est précisément le propre de l'agent de la mononucléose infectieuse que de déterminer chez tous les sujets qu'il touche une augmentation de la mononucléose sanguine, quelle que soit la formule sanguine antérieure. Il existe au moins un germe, celui de la mononucléose infectieuse, qui agit chez l'homme électivement — mais non exclusivement — sur la leucopoièse.

Maladie infectieuse spécifique, à détermination sanguine, cliniquement polymorphe, telle apparaît au point de vue nosologique la mononucléose infectieuse. Le rôle important des phénomènes d'immunité dans les modifications sérologiques, l'évolution et sans doute la symptomatologie constitue également un caractère qu'il importe de souligner.

Rapports avec diverses maladies cliniquement ou hématologiquement voisines. — Il n'est peut-être pas sans intérêt, tout en reconnaissant la situation indépendante de la mononucléose infectieuse, de rappeler avec quelles autres affections elle présente des analogies.

Le tableau clinique et hématologique peut ressembler à celui de la leucémie aiguë, de l'agranulocytose, et l'on a été jusqu'à soutenir que le même germe pouvait déterminer, suivant la virulence et l'état antérieur du sujet, une de ces deux maladies ou une mononucléose infectieuse.

La parenté de l'agranulocytose et de l'angine à monocytes a été admise par ROHR : nous avons vu ce qu'il y a de justifié dans ce rapprochement, mais il ne concerne que les cas assez rares d'angine à monocytes qui n'entrent pas

dans le cadre de la mononucléose infectieuse. On a surtout insisté sur l'analogie avec la leucémie aiguë (TURRIÈS) : cliniquement, hématologiquement, la confusion est possible; les différences seraient de degré plutôt que de nature (d'après ceux qui trouvent que les éléments jeunes sont nombreux). En fait, on ne saurait conclure d'une difficulté diagnostique à une parenté nosologique; les nuances apparaissant à l'examen de sang sont sensibles; la réaction de Paul et Bunnell est toujours négative dans la leucémie aiguë (sauf dans un cas de WOLF, mais sans identification des agglutinines). La fréquence de la leucémie aiguë n'a pas paru augmenter lors des épidémies de mononucléose infectieuse. En l'état actuel de nos connaissances, on doit tenir les deux maladies pour entièrement différentes.

LENHARTZ a supposé que la leucémie lymphoïde pourrait représenter un stade tardif de l'évolution de la mononucléose infectieuse, après une longue phase de guérison apparente : il n'existe aucun argument de fait en faveur de cette hypothèse, d'ailleurs peu vraisemblable.

LEHNDORFF a comparé la mononucléose infectieuse à la syphilis : même affinité pour les ganglions lymphatiques, possibilité d'éruption roséolique, de réaction de Wassermann positive. Il paraît clairement exister, dans quelques cas, un « accident primaire » cutané (formes axillaires) ou même génital (formes inguinales). Enfin, l'hypothétique évolution lointaine vers la leucémie lymphoïde pourrait être rapprochée de l'apparition tardive des syphilis viscérales. Toutes ces analogies sont superficielles ou incertaines et ne permettent pas de penser que la mononucléose infectieuse présente la même évolution immunologique générale que la syphilis, ni qu'elle soit due à un agent voisin du *spirochaeta pallidum* : aussi bien n'y a-t-il guère de cor-

respon dance entre l'évolution générale des infections au point de vue immunologique et la place des agents pathogènes dans la systématique. La vague ressemblance indiquée par GLANZMANN des érythèmes, très inconstants du reste, avec ceux de la « période secondaire » de la tuberculose (érythème noueux) ne nous semble pas davantage significative. Il n'y a aucune parenté nosologique entre la mononucléose infectieuse et la maladie de Nicolas-Favre, malgré une légère analogie sémiologique dans quelques cas et la possibilité d'une coexistence (SABRAZÈS et SARIC).

En fait, le caractère propre de l'agent de la mononucléose infectieuse est l'affinité pour les tissus leucopoïétiques. Et s'il faut rapprocher la mononucléose infectieuse de certaines autres infections, c'est de celles dans lesquelles, à un degré moindre, apparaît une atteinte analogue des ganglions lymphatiques et du tissu réticulo-endothélial : ainsi coqueluche, oreillons, fièvre aphteuse, rubéole, sixième maladie. Et, de même que dans ces affections apparaissent parfois des signes cliniques et hématologiques voisins de ceux de la mononucléose infectieuse, de même la symptomatologie de celle-ci peut se compléter par des éruptions cutanées, une stomatite, une atteinte des ganglions médiastinaux et des voies respiratoires.

La méningite lymphocytaire, la méningo-encéphalite se voient dans la mononucléose infectieuse comme dans la coqueluche, les oreillons et la rubéole : la méningite lymphocytaire au cours de la rubéole a été signalée, notamment par DE GENNES, CELICE et GAUTREAU; les encéphalites de la rubéole ont été étudiées par DEBRÉ, TURQUETY et BROU. Il existe donc des germes dont les affinités sont comparables à celles que manifeste l'agent de la mononucléose infectieuse. D'où des difficultés diagnostiques sur les-

quelles nous ne reviendrons pas, et qui ne peuvent être tranchées, dans chaque cas particulier, que par une étude hématologique précise et par l'examen sérologique. C'est le seul moyen de distinguer une toux coqueluchoïde au cours de la mononucléose infectieuse d'une coqueluche avec adénomégalias et forte lymphocytose, une mononucléose infectieuse avec parotidite d'oreillons avec mononucléose élevée, etc... La rubéole surtout apparaît voisine de la mononucléose infectieuse cliniquement, hématologiquement, épidémiologiquement (GLANZMANN). Mais, même ici, il existe des différences non seulement dans la symptomatologie, — qui n'est malgré tout identique que dans fort peu de cas, — mais dans la formule leucocytaire : les plasmocytes typiques, à noyau très sombre, relativement petit, à cytoplasme très basophile avec zone claire paranucléaire peu étendue, sont sûrement peu nombreux dans la mononucléose infectieuse. Surtout, la réaction de Paul et Bunnell est négative dans la rubéole. Il s'agit donc de deux maladies infectieuses distinctes et les agents pathogènes sont différents, tout en manifestant une similitude marquée dans leurs localisations électives.

II. — APERÇU PATHOGÉNIQUE.

Vue générale de la mononucléose infectieuse. — Bien qu'on n'en ait pas la preuve, on ne peut guère douter qu'à la « porte d'entrée » correspondent les manifestations initiales, ne fût-ce que par l'apparition d'une adénomégalie dans le territoire correspondant, premier stade de l'adénomégalie généralisée.

Le germe pénètre probablement le plus souvent par le

rhinopharynx : d'où angine, coryza ou rhino-pharyngite précoces. Les amygdales accessoires sont peut-être en cause quand les amygdales palatines paraissent indemnes (SABRAZÈS et SARIC).

On a proposé de suivre les modifications de la formule sanguine après aspiration amygdalienne (sur ce « test tonsillaire », voir WORMS et LE MÉE). CAMBRELIN a montré qu'à l'hypertrophie amygdalienne correspond une insuffisance fonctionnelle, que traduit la granulocytopénie et la mononucléose relative, l'amygdale contribuant plus à la destruction qu'à la production des lymphocytes, outre une action stimulante vraisemblable sur la granulocytopoïèse. Nous pensons que dans la mononucléose infectieuse les amygdales sont le siège des mêmes processus que les autres organes lymphoïdes, mais sans que leur atteinte soit constante.

Dans les formes viscérales abdominales et dans les formes typhoïdes, la porte d'entrée serait digestive : il y a vraisemblablement des adénomégalias mésentériques, qui se généralisent ou non par la suite. Et, de fait, l'apparition des adénomégalias externes est tardive dans ces cas.

Ce qui semble indiquer l'exactitude de cette représentation des faits, c'est que dans le territoire correspondant à l'adénomégalie initiale existe très souvent une lésion cutanée ou muqueuse plus ou moins importante (ainsi ganglions cervicaux haut situés et conjonctivite). En outre, alors que les adénomégalias sont généralisées, la lésion muqueuse est généralement unique (le coryza n'accompagne que rarement une « angine à monocytes »). Mais la fréquence des angines par infection secondaire rend très difficile l'interprétation de l'atteinte pharyngée.

Le mode de contamination est inconnu : sans doute, la contagion directe n'est-elle pas habituelle, du moins dans les formes sporadiques. Les formes digestives font penser à une origine hydrique ou alimentaire. On fait valoir, en faveur de l'origine digestive, le fait que l'adénomégalie cervicale gauche précéderait souvent l'adénomégalie généralisée, comme si le germe était apporté par le canal thoracique. Des insectes peuvent être vecteurs de l'infection : la maladie des tiques d'HABERFELD (115) entre sans doute dans le cadre de la mononucléose infectieuse, dont elle se rapproche fort, cliniquement et hématologiquement. Et un cas très semblable à ceux d'HABERFELD, avec confirmation sérologique, a été observé par ROSENTHAL et WENKEBACH. Le rôle probable des insectes est également indiqué par BRIENL, PRIESTLEY et FIELDING.

Quoi qu'il en soit, l'essentiel, une fois la maladie déclarée, est l'atteinte du tissu leucopoiétique. Aussi le point le plus discuté a-t-il été celui de l'atteinte lymphoïde ou réticulo-endothéliale prédominante. GINGOLD insiste sur la différence entre l'angine à monocytes et la mononucléose infectieuse, maladies, celle-ci du système lymphatique, celle-là du système réticulo-endothélial. DU BOIS, se fondant sur l'étude d'une observation d'ailleurs contestable (voir p. 139), conclut lui aussi que l'« angine à monocytes » est une maladie du système réticulo-endothélial. Nous ne reviendrons pas sur le rattachement à la mononucléose infectieuse de la plupart des angines à monocytes. Rappelons seulement que dans la mononucléose infectieuse l'augmentation des cellules mononucléées est le fait de la présence simultanée de nombreux lymphocytes anormaux et de monocytes atypiques; il est rare d'observer des « réactions » lymphocytaires ou monocytaires pures. Mieux encore,

l'existence d'une réaction myéloïde tout au début est reconnue par tous les auteurs, sauf GLANZMANN. Comment se refuser à admettre que, comme tout porte à le croire, le tissu lymphoïde et le système réticulo-endothélial sont l'un et l'autre intéressés, alors que l'on décrit des altérations de la série granulocytaire, bien plus éloignée?

Nous tenons donc pour acquise la participation de tous les tissus leucopoiétiques au processus pathologique, sans qu'il soit nécessaire de penser à une réaction de voisinage du « tissu adventitial lymphocytopotent », telle que l'indique NAEGELI à propos des angines à plasmocytes : en raison de la fréquence de la réaction myéloïde, il nous semble préférable d'admettre que l'agent de la mononucléose infectieuse a des affinités ne se réduisant pas à un simple « lymphotropisme », mais peut frapper, où qu'ils se trouvent, divers éléments dérivant du tissu mésenchymateux, et, s'attaquant à des cellules encore peu différenciées, imprimer une marque particulière à leur évolution cytologique. De là, le passage de formes anormales dans le sang, qu'elles se trouvent issues de la desquamation des sinus endothéliaux, de la migration des cellules réticulées ou de la prolifération des follicules lymphatiques.

L'intérêt de ces questions histogénétiques est sans doute moindre que celui qui s'attacherait à un bilan de l'action respective des antigènes microbiens, des réactions spécifiques et non spécifiques de l'organisme, de l'infection secondaire enfin. Mais nous ne possédons encore aucun élément qui puisse nous permettre de dresser un tel bilan. Remarquons seulement que lorsque le passage de la mononucléose infectieuse au singe a été réalisé, seuls ou presque les signes hématologiques et sérologiques ont permis de conclure au succès de l'inoculation, comme si les symp-

tômes cliniques, très variables du reste, habituels chez l'homme, n'étaient pas des conséquences inéluctables de l'infection.

Quant aux phénomènes de défense, tout porte à croire qu'ils sont très intenses (y compris les résultats histologiques d'après DOWNEY et STASNEY). Et il est très vraisemblable qu'une atteinte de mononucléose infectieuse confère une immunité solide, immunité qui, comme le montre la fréquence des rechutes, ganglionnaires ou purement hématologiques, semble présenter des variations avant de s'installer définitivement. On en ignore la durée. Les récurrences sont données comme assez fréquentes par certains auteurs, mais dans les observations citées le contrôle hématologique manque généralement pour la première atteinte.

Pathogénie des formes viscérales. — L'existence même des formes viscérales nous montre combien il serait illégitime de croire localisée aux ganglions lymphatiques et à la rate l'action du processus infectieux. On a attribué les troubles digestifs à des ganglions mésentériques ou à des lésions du tissu lymphoïde intestinal. Mais il existe sans doute parfois une légère atteinte péritonéale. L'ictère, selon MACKEY et WAKEFIELD, serait un ictère par compression ganglionnaire. Mais une hépatite est beaucoup plus vraisemblable, comme l'indique déjà MASON : les signes de rétention sont inconstants et souvent dissociés. Surtout l'hépatomégalie est parfois considérable, l'ictère étant peu marqué ou même absent. Atteinte parenchymateuse également dans les complications glandulaires. Il est vraisemblable que la trame réticulo-endothéliale prend une part prépondérante aux lésions (en particulier dans les cas rares avec syndrome de Mickulicz). Mais ce n'est qu'une hypo-

thèse. En tout cas, il s'agit de lésions peu profondes, qui guérissent sans laisser de traces. On peut, certes, imaginer que le blocage du système réticulo-endothélial favorise l'infection secondaire, notamment au niveau du poumon (voir BINET et JAULMES). En fait, la mononucléose infectieuse ne semble pas « bloquer » le système réticulo-endothélial et paralyser les moyens de défense, mais plutôt les exalter, comme le montre la rareté des évolutions graves même après infection secondaire. Et la précocité de certaines atteintes viscérales, le fait qu'elles ont une allure clinique tout de même un peu spéciale, leur bénignité, amènent à penser qu'il s'agit bien d'une localisation atypique du germe de la mononucléose infectieuse, favorisée par le siège de la porte d'entrée et peut-être par une diminution de l'aptitude réactionnelle du tissu lymphoïde (en raison de l'âge), comme en témoigne le faible taux de la leucocytose dans beaucoup de mononucléoses infectieuses à forme viscérale.

Le rôle principal dans les complications rénales est sans doute dévolu à l'infection secondaire; nous avons vu qu'elles sont très rares dans les cas de mononucléose infectieuse certaine.

Les éruptions, quand elles se produisent, répondent suivant toute apparence au même mécanisme pathogénique que les exanthèmes des fièvres éruptives : c'est dire combien nous sommes peu fixés sur leur déterminisme. Cependant, on ne peut omettre aujourd'hui de mentionner le rôle certain du système neuro-végétatif. Tout porte à croire qu'il est particulièrement important dans la mononucléose infectieuse. Les encéphalites posent un problème analogue à celui des encéphalites des maladies éruptives, attribuées par S. LEWIS à un mécanisme physiopathologique où l'atteinte du système nerveux végétatif apparaît au premier

plan. Sont-elles dues directement à l'action du germe de la mononucléose infectieuse? Comme le disent SUCHER et SCHWARZ, la note inflammatoire plus marquée pour la méningo-encéphalite que pour les manifestations ganglionnaires n'est pas un argument contre cette hypothèse.

Quant aux méningites de la mononucléose infectieuse, elles traduisent peut-être une réaction du système réticulo-endothélial, comme certaines autres méningites lymphocytaires, d'après DU BOIS. En tout cas, elles paraissent liées directement à une localisation de l'agent pathogène. C'est en ensemençant le liquide céphalo-rachidien que, d'après leurs derniers travaux, SCHMIDT et NYFELDT arrivent avec le plus de régularité à cultiver le *Bacterium monocytogenes hominis*, agent probable de la mononucléose infectieuse.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de l'évolution de la mononucléose infectieuse peuvent apparaître, en dehors, semble-t-il, de toute infection surajoutée, des manifestations ne faisant pas partie de la symptomatologie habituelle, et dont les moins rares ou les plus sérieuses sont les troubles digestifs, la conjonctivite, les rashes cutanés, la néphrite, l'atteinte nerveuse : méningite séreuse lymphocytaire, méningo-encéphalite. Le pronostic de ces complications est favorable. Le diagnostic en est aisé, quand existent l'angine et les adénomégalias externes, signes fondamentaux auxquels la maladie dut d'être décrite sous les noms de fièvre ganglionnaire, angine à monocytes, angine lymphocytaire, adéno-lymphoïdite aiguë bénigne, etc.

II. — Dans sa forme ictérique, l'affection se traduit par un ictère de type infectieux bénin ou catarrhal, les autres symptômes étant transitoires, peu marqués ou même absents. La splénomégalie, élément habituel du tableau clinique, et l'hépatomégalie constituent parfois l'essentiel de la symptomatologie et caractérisent des formes hépatique

et hépato-splénique de la maladie, l'angine et les adénomégalias faisant défaut.

III. — Les troubles digestifs et la fièvre peuvent être les seuls signes cliniques : formes digestives, dont certaines font discuter l'appendicite aiguë.

IV. — La mononucléose infectieuse peut également évoluer sans aucune localisation apparente, sans autre signe que la fièvre et l'atteinte de l'état général.

V. — Ces diverses formes paraissent se rencontrer plus souvent chez l'adulte que chez l'enfant ou l'adolescent. Elles se rapprochent des formes typiques par l'existence de fièvre, la bénignité de l'évolution. La parenté nosologique est démontrée par les examens hématologique et sérologique. La leucocytose est souvent élevée, la prédominance des éléments mononucléés constante. Le sérum sanguin contient, à un taux élevé, des anticorps qui agglutinent les hématies de mouton et, à la différence des anticorps hétérophiles du type Forssman, sont absorbés par l'extrait de globules de bœuf. Leur recherche, élément fondamental du diagnostic de mononucléose infectieuse, est dès maintenant classique sous le nom de réaction de Paul et Bunnell, réaction dont la spécificité est généralement reconnue.

VI. — Il y aurait intérêt à étudier par les mêmes méthodes les infections de nature non connue se traduisant cliniquement par des localisations analogues à celles dûment constatées au cours de cas certains de mononucléose infectieuse. En particulier, il se peut qu'on doive rattacher

à cette affection certains ictères catarrhaux, certaines méningites lymphocytaires bénignes et certains épanchements séreux à formule lymphocytaire, bien que les rares recherches faites jusqu'ici en ce sens aient généralement donné des résultats négatifs.

VII. — Dans ses formes viscérales aussi bien que sous ses aspects classiques, la mononucléose infectieuse apparaît parfois comme une maladie épidémique, toujours comme une entité morbide définie, due à un virus spécifique. L'agent pathogène serait une bactérie appartenant au genre *Listerellae*, isolée et cultivée dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien par NYFELDT. Son inoculation aux animaux de laboratoire détermine l'apparition d'une monocytose sanguine importante.

VIII. — La preuve bactériologique ne pouvant être directement fournie, c'est essentiellement la réaction d'agglutination de Paul et Bunnell qui permet de relier entre eux des aspects dissemblables et de les séparer de faits cliniquement voisins. Les états morbides, au cours desquels la réaction est positive et la mononucléose sanguine élevée, ont tous la même signification nosologique, qu'il s'agisse d'angine ulcéro-membraneuse, pseudo-membraneuse ou érythémateuse, d'adénomégalies associées à l'angine ou isolées, ou d'une atteinte viscérale. De même, on doit renoncer à séparer les formes avec grosse lymphocytose de celles où domine la monocytose et de celles, les plus fréquentes, où ces deux éléments sont associés, comme le montrent l'examen de sang, l'adénogramme, le myélogramme et les données anatomiques. L'unité profonde de manifestations d'apparence si diverse ne tient pas à la constance de la

localisation ganglionnaire, l'existence possible d'adénomégalies profondes ne suffisant pas à expliquer tous les symptômes viscéraux. On ne peut pas davantage invoquer uniquement l'affinité certaine, mais non exclusive, de l'agent pathogène pour le système réticulo-endothélial. C'est la détermination par un virus spécifique unique qui donne sa cohésion au cadre large et précis de la mononucléose infectieuse.

Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Paris,
E. ABRY.

Vu :
Pour le Doyen, l'Assesseur,
A. BAUDOUIN.

Vu :
Le Président,
R. DEBRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

ABRÉVIATIONS EMPLOYÉES :

- A. J. D. C. : *American Journal of Disease of Children.*
A. J. M. S. : *American Journal of the Medical Science.*
B. M. J. : *British Medical Journal.*
C. R. S. B. : *Comptes Rendus de la Société de Biologie.*
D. A. K. M. : *Deutsches Archiv für Klinische Medizin.*
D. M. W. : *Deutsche Medizinische Wochenschrift.*
F. H. : *Folia Haematologica.*
J. A. M. A. : *Journal of American Medical Association.*
J. K. : *Jahrbuch für Kinderheilkunde.*
M. M. W. : *Münchener Medizinische Wochenschrift.*
N. T. V. G. : *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde.*
P. M. : *La Presse Médicale.*
S. M. H. : *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.*
S. M. W. : *Schweizerische Medizinische Wochenschrift.*
U. F. L. : *Ugeskrift for Laeger.*
W. K. W. : *Wiener Klinische Wochenschrift.*
W. M. W. : *Wiener Medizinische Wochenschrift.*

On trouvera de nombreuses indications bibliographiques dans les monographies de :

CHEVALLIER (57), GLANZMANN (106), LEHNDORFF (153), SCHWARZ (236), SABRAZÈS et SARIC (221), et les articles de TIDY (260) et DOWNEY et STASNEY (82).

- (1) ABOULKER. — Les adénites aiguës appendiculaires et l'adéno-lymphite mésentérique aiguë. (*Thèse Paris*, 1936.)
- (2) ANDERSEN et WULFF. — Meningitis acuta serosa idiopathica benigna. (*U.F.L.*, 92, 1930, 572.)
- (3) ANDERSON. — Cas d'angine à monocytes. (*Acta Med. Scand.*, 26, 1928, suppl., 100.)
- (4) ANTON. — Zur Frage eines spezifischen Erregers monolymphozytärer Anginen. (*M.M.W.*, 80, 1, 1933, 1022.)
- (5) AOKI, KONDO et TAZAWA. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 105, 1928, 252.
- (6) ARNAUD, WEILLER et WELLHOFF. — Angine à monocytes et tuberculose. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. de Passy*, n° 10, 1938, p. 58.)
- (7) ARNETH. — Die qualitative Blutlehre, III, Die lymphatische Reaktion besonders bei Infektionen. (Münster, 1925.)
- (8) ASCHOFF. — *Med. Welt*, 12, 1938, 78.
- (9) AUJALEU et CHON. — Pleurésie séro-fibrineuse « a frigore » non tuberculeuse. (*Bull. Soc. Méd. Mil. Fr.*, 33, p. 248.)
- (10) BAADER. — Die Monozytenangina. (*D.A.K.M.*, 140, 1922, 277.)
- (11) BAAR. — Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. (*W.K.W.*, 1922, 973.)
- (12) BAILEY et RAFFEL. — Hemolytic antibodies for sheep and ox erythrocytes in infectious mononucleosis. (*J. Clin. Inv.*, 14, 1935, 228.)
- (13) BAILEY et SHORB. — Heterophil antigen in pneumococcy. (*Am. J. of Hyg.*, 13, 1931, 831.)
- (14) BALDRIDGE, ROHNER et HANSMANN. — Glandular fever (infectious mononucleosis). (*Arch. of Int. Med.*, 38, 1926, 413.)
- (15) BALGAIRIÈS et CHRISTIAENS. — Le séro-diagnostic de l'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne. (*Paris Méd.*, 1939, p. 493.)
- (16) BALME, LÉWY. — Glandular fever with roseolar rash. (*B.M.J.*, 1930, I, 1110.)

- (17) BALMÈS et M^{lle} LABRAQUE-BORDENAVE. — Forme asthénique et forme hémorragique fruste de l'angine à monocytes. (*Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol.*, Montpellier, 18, 176.)
- (18) BANG et KRISTENSEN. — Recherches cliniques sur l'apparition d'agglutinines pour les globules rouges de mouton (anticorps hétérophiles). (*U.F.L.*, 1936, 1049.)
- (19) BASS et HERMAN. — Infectious mononucleosis in Childhood. (*Med. Clin. North Amer.*, 9, 1925, 589.)
- (20) BAUER. — Konstitutionnelle Disposition zu inneren Krankheiten. (Vienne, 1929.)
- (21) BAUMGARTNER. — The surgical significance of acute glandular fever. (*J. Michigan State Med. Soc.*, 24, 1925, 243.)
- (22) BECK. — *Laboratory Manual of Hematologic Technic*, 1938.
- (23) BECKER. — Klinische Beiträge zum Drüsenfieber. (*M.M.W.*, 78, 2, 1931, 1594.)
- (24) BELIVEAU et RUSSEL. — *Maine Med. J.*, 29, 1938, 167.
- (25) BELK. — Minor hemagglutinins. (*J. of Lab. and Clin. Med.*, 20, 1935, 1035.)
- (26) BENEDICT. — Lymphatische Reaktion und Drüsenfieber. (*Zentralbl. inn. Med.*, 1929, 1073.)
- (27) BENHAMOU, FABIANI et M^{lle} ODRY. — Angine à monocytes. (*Algérie Méd.*, 1933, p. 263.)
- (28) BERNARD (J.). — Forme inguinale de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne (mononucléose infectieuse). (*Sang.*, 11, 1937, 760.)
- (29) BERNSTEIN. — False positive W. R. in infectious mononucleosis. (*A.J.M.S.*, 196, 1938, 79.)
- (30) BERNSTEIN. — Antibodies responses in infectious mononucleosis. (*J. Clin. Invest.*, 13, 1934, 419.)
- (31) BINET et JAULMES. — Poumons et microbes. (*P. M.*, 1938, p. 1281.)
- (32) BLAND. — Glandular fever : an experimental investigation. (*Lancet*, 1930, 2, 521.)
- (33) BLAND. — Glandular fever. II. The protozoal nature of the experimental disease. (*Br. J. of Exp. Path.*, 12, 1931, 311.)
- (34) BLOEDORN et HOUGHTON. — The occurrence of abnormal leukocytes in the blood in acute infections. Acute benign lymphoblastosis. (*Arch. Int. Med.*, 27, 1921, 315.)

- (35) BLOOM. — *F.H.*, 37, 1928, 1.
- (36) BORDET. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses.* (Paris, 1939.)
- (37) BOTSCHKOWSKY. — *Wojenni Med. J.*, 1900, p. 2383.
- (38) BOVERI. — Ueber das Vorkommen heterophiler Antikörper bei lymphoidzelliger Angina. (*Klin. Woch.*, 12, 1933, 666.)
- (39) BRIENL, PRIESTLEY et FIELDING. — Endemic glandular fever in the Mossman District. (*Med. J. Australia*, 1914, 1, 391.)
- (40) BROGSITTER. — Ein Beitrag zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. (*F.H.*, 31, 1925, 149.)
- (41) BROUSSES et FAURE. — Adénolymphoïdite aiguë bénigne. (*Bull. Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 543.)
- (42) BUCH. — Suite des recherches cliniques et hématologiques sur les angines ulcéreuses. (*U.F.L.*, 93, 1931, 809.)
- (43) BURN (Caspar G.). — Clinical and pathological features of an infection caused by a new pathogen of genus *Listerella*. (*Am. J. of Path.*, 12, 1936, 341.)
- (44) BUTT et FOORD. — Heterophile antibody reaction in diagnosis of infectious mononucleosis. (*J. Lab. and Clin. Inv.*, 14, 1935, 228.)
- (45) BUTTENWIESER, etc... — Das sogenannte Drüsenfieber. (*Med. Welt*, 1930, 599.)
- (46) BUY. — Les hémorragies de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne. (*Thèse Paris*, 1935.)
- (47) CADY. — The diagnostic of sporadic infectious mononucleosis (glandular fever). (*A.J.M.S.*, 175, 1928, 527.)
- (48) CAMBRELIN. — Action des rayons X sur l'amygdale. (*Arch. Int. Méd. Exp.*, 8, 1933, 65.)
- (49) CANTOR. — Glandular fever. (*Lancet*, 1930, 1, 1197.)
- (50) CARNOT, WEISSENBAACH, BOLTANSKI et WEILL. — Un cas d'angine à monocytes ou angine avec monocytose sanguine. (*S.M.H.*, 43, 1927, 1009.)
- (51) CARREL. — La membrane ondulante des monocytes et des macrophages. (*C.R.S.B.*, 94, 1926, 1354.)
- (52) CARROSSE et BREUIL. — L'angine à monocytes. (*P. M.*, 1933, p. 1439.)

- (53) CANTOX et PAVLOVSKY. — Mononucleosis infecciosa. Adenolinfoiditis aguda. (*Prensa Med. Argent.*, tome 25, n° 43, 26 oct. 1938.)
- (54) CATHALA, AUZÉPY et SÉGUIN. — Sur un cas de mononucléose infectieuse icterique et hépatosplénomégalique. (*S. M. H.*, 1939, 831.)
- (55) CHAPMAN. — The glandular fever of childhood. (*Lancet*, 1897, I, 555.)
- (56) CHEINISSE. — *La Semaine Méd.*, 1906, p. 289.
- (57) CHEVALLIER. — L'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. (Paris, 1928.)
- (59) CHEVALLIER. — Sur la nomenclature des cellules mononucléées du sang. (*Sang.* 6, 1932, 332.) — Projet de définition des cellules mononucléées normales du sang. (*ibidem*, 461.)
- (60) CHEVALLIER. — Diagnostic de l'angine à monocytes. (*Monde Méd.*, 47, 1937, 633.)
- (61) CHEVALLIER et BIZE. — Forme ulcéreuse de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne. (*S.M.H.*, 1928, p. 846.)
- (62) CHEVALLIER et PARENT. — Un cas de forme pharyngo-cervicale de l'adénolymphoïdite, etc... (*S.M.H.*, 1927, p. 581.)
- (63) COMBY. — La fièvre ganglionnaire. (*Méd. Inf.*, I, 1894, 15.)
- (64) COMBY. — La fièvre ganglionnaire chez les enfants. (*S.M.H.*, 1928, p. 906.)
- (65) COON et THEWLIS. — (*Wisconsin Med. J.*, 20, 1922-23, 191.)
- (66) COTTRELL. — Infectious mononucleosis. (*A.J.M.S.*, 173, 1927, 472.)
- (67) CREAGH. — A case of infective mononucleosis (glandular fever). (*B.M.J.*, 1933, 2, 185.)
- (68) CUERSCHMANN. — Parotitis epidemica. (*M.M.W.*, 1906, 384.)
- (69) DAVIDSOHN. — *J.A.M.A.*, 108, 1937, 292. (Discussion : JAFFE.)
- (70) DAVIDSOHN. — *A.J.D.C.*, 49, 1935, 1222.
- (71) DAVIS (Clara). — Glandular fever of Pfeiffer. (*J.A.M.A.*, 92, 1929, 1417.)
- (72) DEBRÉ, MESSIMY et BERNARD. — L'adénolymphoïdite aiguë bénigne. (*Gaz. Méd. de France*, 43, 1936, 49.)

- (73) DEBRÉ, TURQUETY et BROU. — Encéphalites de la rubéole. (*P.M.*, 1930, p. 348.)
- (74) DE LANGE (Cornelia). — Lymphatische Reaktion bei Grippe. (*Monatsschr. Kinderheilk.*, 37, 202.)
- (75) DEMANCHE. — Le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse. (*Sang*, 12, 1938, 86.)
- (76) DEMANCHE. — Evolution des réactions sérologiques au cours de la mononucléose infectieuse. (*Sang*, 13, 1939, 680.)
- (77) DEMANCHE. — Le diagnostic de la mononucléose infectieuse. Valeur des réactions sérologiques. (*P.M.*, 1939, n° 92-93.)
- (78) DEUMIÉ, BRUMPT et THOMAS. — Un cas d'adénolymphoïdite avec plasmocytose sanguine. Discussion du diagnostic entre la mononucléose infectieuse et la rubéole. (*Sang*, 14, 1940-41, 357.)
- (79) DEUSSING. — Ueber diphterieähnliche Anginen mit lymphatischer Reaktion. (*D.M.W.*, 1918, 513.)
- (80) DE VRIES. — The icteric forme of glandular fever. (*Acta Med. Scand.*, 95, 1938, 552.)
- (81) DOWNEY et MAC KINLEY. — Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. (*Arch. Int. Med.*, 32, 1923, 82.)
- (81 bis) DOWNEY, MAC KINLEY et STASNEY. — Infectious mononucleosis (*J.A.M.A.*, 105, 1935, 761.)
- (82) DOWNEY et STASNEY. — The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis. (*F.H.*, 54, 1936, 417.)
- (83) DREYFUS (Bernard). — Cytologie du ganglion lymphatique normal. (*Thèse Paris*, 1940.)
- (84) DREYFUS (Gilbert). — Angine à monocytes à forme hémorragique. (*S.M.H.*, 1923, p. 1408.)
- (85) DU BOIS. — De la pathogénie de l'angine à monocytes. (*Acta Medica Scandinavica*, 73, 1930, 237.) — Système réticulo-endothélial et réactions méningées. (*C.R.S.B.*, 106, 1931, I, 285.)
- (86) DURUPT. — Le diagnostic sérologique des mononucléoses infectieuses. (*P.M.*, 1937, 1219.)
- (87) EISMAYER et PUTSCHAR. — Ueber das lymphämoide Drüsengleber (Glanzmann) und Erkrankungen mit ähnlichem Blutbild. (*Zeitschr. Kl. Med.*, 120, 1932, 272.)

- (88) ELMENHOFF-NIELSEN. — Un cas de mononucléose infectieuse passée à l'agranulocytose. (*U.F.L.*, 97, 1935, 45.)
- (89) EPSTEIN. — *J.A.M.A.*, 105, 1935, 1792.
- (90) EPSTEIN et DAMESHEK. — Involvement of central nervous system in case of glandular fever. (*New Engl. J. Med.*, 225, 1931, 1238.)
- (91) EVANS et ROBB. — Glandular fever. (*B.M.J.*, 1903, 1, 1039.)
- (92) FEER. — Zur lymphatischer Reaktion beim Kinde. (*Monatsschr. Kinderheilk.*, 42, 1929, 157.)
- (93) FERRATA. — Le mononucleosi leucemoide infettive in *Le Emopatie*, vol. II, p. 1270.
- (94) FLEDELIUS. — Parésie de la musculature oculaire comme complication de la mononucléose infectieuse. (*U.F.L.*, 97, 1935, 776.)
- (95) FOX. — Infectious mononucleosis : Histology of a tonsil and a lymph node. (*A.J.M.S.*, 173, 1927, 486.)
- (96) FREDERIKSEN. — Sur un cas de mononucléose infectieuse atypique. (*U.F.L.*, 1936, p. 1183.)
- (97) FREEMANN. — Bone marrow studies in glandular fever (infectious mononucleosis). (*Am. J. of Clin. Path.*, 6, 1936, 185.)
- (98) FRIEDEMANN et BEER. — Die Hanganatzu-Deichersche Reaktion bei der Angina mit mononukleärer Reaktion. (*D.M.W.*, 59, 1933, 440.)
- (99) FRIEDEMANN et ELKELES. — Zur Actiologie der Anginen mit mononukleärer Reaktion. (*D.M.W.*, 57, 1931, 1097.)
- (100) FRIESLEBEN. — Ein durch Splenektomie geheilter seltener Fall von Spontanruptur der Milz. (*Deut. Zeitschr. Chir.*, 173, 1922, 45.)
- (101) GALL. — La valeur diagnostique de la coloration supra-vitale dans le diagnostic de la mononucléose infectieuse. (*A.J.M.S.*, 194, 1937, 546.)
- (102) GAUTIER. — La fièvre ganglionnaire et ses complications rénales. (*Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1926, p. 190.)
- (103) GENNES (de), CELICE et GAUTREAU. — Méningite post-rubéolique. (*S.M.H.*, 1934, p. 1113.)
- (104) GILBERT (R.) et COLEMAN (M.). — Laboratory findings in an epidemic of glandular fever. (*Am. J. Hyg.*, 5, 1925, 35.)

- (105) GINGOLD. — Zur Frage des lymphämoiden Drüsenfieber. (S.M.W., 1936, n° 7.)
- (106) GLANZMANN. — Das lymphämoide Drüsenfieber. (Berlin, 1930.)
- (107) GLANZMANN et OTTENSOOSER. — Ueber Vermehrung Hammelblutagglutinine beim Drüsenfieber und den diagnostischen wert dieser Heteroagglutination. (S.M.W., 16, 1935, 520.)
- (108) GOLDMAN. — A.J.D.C., 40, 1930, 1282.
- (109) GOODING. — On glandular fever or infective mononucleosis. (Practitioner, 127, 1931, 468.)
- (110) GORHAM, SMITH et HUNT. — Acute infectious mononucleosis : a clinical and experimental study. (Trans. Ass. Am. Phys., 45, 1930, 327.)
- (111) GOUNELLE et FOLLIN. — Sur un cas de mononucléose infectieuse. (Sang, 13, 1939, 676.)
- (112) GSELL. — Meningitis serosa bei Pfeifferschem Drüsenfieber (mononucleosis infectiosa). (D.M.W., 63, 1937, 1759.)
- (113) GUTHRIE et PESSEL. — An epidemic of glandular fever, etc... (A.J.D.C., 29, 1925, 492.)
- (114) HAAS. — Acute glandular fever in Children. (A.J.D.C., 3, 1912, 261)
- (115) HABERFELD et AXTER-HABERFELD. — Ueber Pseudoleukämie-symptome als Folge von Zeckenstichen. (W.K.W., 1914, 149.)
- (116) HAKEN. — Monozytenangina mit lethalem Ausgang. (D.M.W., 14, 1927, 196.)
- (117) HANGANATZIU. — C.R.S.B., 91, 1924, 1457.
- (118) HARTWICH. — Ueber Angina mit lymphatischer Reaktion. (D.M.W., 1929, 238.)
- (119) HATZ. — The W. reactions in infectious mononucleosis, etc... (Am. J. of Clin. Path., 8, 1938, 39.)
- (120) HATZIEGANU et GOIA. — Sur l'angine monocyttaire. (S.M.H., 1925, 69.)
- (121) HAUDUROY, etc... — Dictionnaire des Bactéries, p. 271.
- (122) HEILMAN. — Zur Pathologie der mesenterialen Lymphknoten. (Virch. Arch., 281, 1931, 811.)
- (123) HIRAI et GON. — Le Sang, 11, 1937, 408.

- (124) HIRSCHFELD. -- Pathogenese der akuten Leukämien (in Schittenhelm, *Handbuch der Krankheiten des Blutes*, I, Berlin, 1925.)
- (125) HISLOP. -- Infectious mononucleosis or glandular fever. (*Med. J. of Australia*, 1925, 2, 557.)
- (126) HITTMAYER. -- Apathenseuche beim Menschen. (*Med. Klin.*, 1921, 1112.)
- (127) HOPMANN. -- Akute infektiöse Stammzellenvermehrung im Blut mit Heilung (Beitrag zur « Monozytenangina »). (*D.A.K.M.*, 142, 1923, 196.)
- (128) HOERING. -- Beiträge zur Kenntnis der mono-lymphozytären Anginen. (*M.M.W.*, 80, 1, 1933, 883.)
- (129) HOERSCHELMANN. -- Kasuistischer Beitrag zur Frage vom Drüsenfieber. (*J.K.*, 38, 1894, 14.)
- (130) HUBER. -- Beitrag zur Meningitis serosa bei Pfeifferschem Drüsenfieber. (*S.M.W.*, 1938, cahier 30.)
- (131) HULSHOFF. -- Differential diagnosis of glandular fever and tropical malaria. (*Geneesk. Tijdschr. Nederl. Ind.*, 78, 1938, 2514.)
- (132) IRELAND, BAETJER et RUHRAH. -- A case of lymphatic leukemia with apparent cure. (*J.A.M.A.*, 65, 1915, 948.)
- (133) ISRAËLS. -- Infectious mononucleosis (glandular fever) and monocytic leukemia. (*B.M.J.*, 1937, 1, 601.)
- (134) JACKSON et SCHMIDT. -- Lymphatic leukemia in acute infection after removal of the spleen. (*Boston Med. J.*, 172, 1915, 136.)
- (135) JAGIC. -- Drüsenfieber. (*W.K.W.*, 48, 1935, 135.)
- (136) JAGIC et SCHIFFNER. -- Ueber lymphatische Reaktionen. (*W.M.W.*, 1920, 27.)
- (137) JANBON, M^{lle} LABRAQUE-BORDENAVE et M^{lle} GAUTHIER. -- Deux cas d'angine à monocytes. (*Soc. Sciences Méd. et Biol. Montpellier*, juin 1937.)
- (138) JEDLICKA. -- Formules hématologiques anormales au cours des septicémies, etc... (*Sang*, 2, 1928, 10.)
- (139) JOHANSEN (Hecht). -- Serous meningitis and infectious mononucleosis. (*Acta Med. Scand.*, 76, 1931, 269.)

- (140) JOLLY. — *Traité technique d'Hématologie*. (Paris, 1923.)
- (141) KISSEL et LEPOIRE. — *Soc. de Méd. de Nancy*, 9 nov. 1938.
- (142) KÖNIGSBERGER. — Zur Klinik der Angina mit lymphatischer Reaktion. (*Arch. Kinderh.*, 80, 1927, 161.)
- (143) KÖNIGSBERGER. — Monozytenangina oder maligne Diphtherie? (*D.M.W.*, 1927, 883.)
- (144) KÖNIGSBERGER. — Angina und Anginöse im Kindesalter. (*Erg. inn. Med. und Kinderh.*, 35, 1929, 169.)
- (145) KORSAKOFF. — Beiträge zur Lehre vom Drüsenfieber. (*Arch. Kinderh.*, 41, 1905, 321 et 42, 1905, 193.)
- (146) KRACKE et GARVER. — The differential diagnosis of the leukemic states. (*J.A.M.A.*, 104, 1935, 697.)
- (147) KREIS. — La maladie d'Armstrong. (*Thèse Paris*, 1937.)
- (148) KWASSNIEWSKI et HENNING. — Die Monozytenangina. (*D.M.W.*, 52, 1926, 277.)
- (149) LAMY (M.), BERNARD (J.) et M^{me} LAMOTTE. — Angine à plasmocytes. (*Sang*, 11, 1937, 83.)
- (150) LANDON. — Conditions simulating lymphatic leukemia. (*A.J.M.S.*, 170, 1925, 37.)
- (151) LAVERGNE (DE) et PILOD. — A propos de trois cas d'angine aiguë avec adénopathie généralisée et mononucléose transitoire. (*S.M.H.*, 1923, 856.)
- (152) LE BOURDELLÈS. — Sur un cas de mononucléose infectieuse à forme splénique. (*S.M.H.*, 1939, 769.)
- (153) LEHNDORFF. — Das Drüsenfieber. Erster Teil : Klinik des Drüsenfiebers. (*Ergeb. der inn. Med. und Kinderh.*, 42, 1932, 775.)
- (154) LEHNDORFF. — Eine diagnostisch wertvolle Serumreaktion bei Drüsenfieber. (*M.M.W.*, 81, p. 447.)
- (155) LEMANN. — *New Orl. M. et S. J.*, 84, 1931-32, p. 843.
- (156) LEMIERRE. — Sur un cas d'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. (*Bull. Méd.*, 1937, 723.)
- (157) LEMIERRE. — Angines à monocytes et mononucléose infectieuse. (*J. des Prat.*, 53, 1939, 385.)

- (158) LENHARTZ. — Ueber die lymphatische Reaktion bei Angina unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. (*D.A.K.M.*, 159, 1928, 13.)
- (159) LETULLE. — L'angine à monocytes. (*P.M.*, 1937, p. 645.)
- (160) LEVADITI et LÉPINE. — Les ultra-virus des maladies humaines. (Paris, 1937, p. 20.)
- (161) LEWI (S.). — Essai sur le rôle du système neuro-végétatif dans les accidents de la chimiothérapie et les maladies infectieuses. (*Thèse Paris*, 1939.)
- (162) LEWIN. — Angina mit lymphatischer Reaktion im Säuglingsalter. (*Monatsschr. Kinderh.*, 48, 1930, 300.)
- (163) LÖHE et ROSENFELD. — Ueber Monozytenangina mit anschliessendem vorübergehend seropositiven Erythema nodosum, etc... (*Derm. Zeitschr.*, 53, 1928, 372.)
- (164) LONGCOPE. — Infectious mononucleosis (glandular fever) with report of ten cases. (*A.J.M.S.*, 164, 1922, 781.)
- (165) LORENTZ. — Zur Blutmorphologie der lymphoidzellen Angina mit supravitaler Färbung. (*Klin. Woch.*, 8, 1929, 211.)
- (166) MACKEY et WAKEFIELD. — The occurrence of abnormal leucocytes in the blood of a patient with jaundice (infectious mononucleosis — glandular fever). (*Annals of Clin. Med.*, IV, 1925-26, 727.)
- (167) MAC JUNKIN. — The large mononuclear Cell and the transitional leucocyte of human blood. (*J. Lab. and Clin. Med.*, oct. 1926, p. 71.)
- (168) MAC LEAN. — Supravital staining of the large mononuclear cells in infectious mononucleosis and the acute leukemia. (*Med. J. of Austr.*, 1929, 2, 734.)
- (169) MALLARMÉ. — Le myélogramme normal et pathologique par ponction sternale. (Paris, 1936, p. 145.)
- (170) MARCHAL, BARGETON et MAHOUEAU. — Angine à monocytes, avec biopsie. (*Sang*, 7, 1933, 431.)
- (171) MARKOFF. — Die Beurteilung des Knochenmarks durch Sternalpunktion. (*D.A.K.M.*, 179, 1936-37, 113.)
- (172) MARSHALL. — Infectious mononucleosis. (*Am. J. of Clin. Path.*, 9, 1939, 298.)

- (173) MASON. — Jaundice in acute infectious mononucleosis (glandular fever). (*Calif. and West Med.*, 29, 1932, 187.)
- (174) MAS Y MAGRO. — Etudes sur le monocyte. (*Sang*, 10, 1936, 1033 et 11, 1937, 565.) — Les changements quantitatifs du cytoplasme des lymphocytes du sang, en rapport avec leur activité fonctionnelle. (*Sang*, 13, 1939, 353.)
- (175) MATAZO MAZUGI. — *Beiträge Path. Anat.*, 76, 1927, 396.
- (176) MAZET. — Examen d'un ganglion d'angine à monocytes. (*Sang*, 11, 1937, 895.)
- (177) MERKLEN et WAITZ. — Atlas d'Hématologie (p. 176).
- (178) MERKLEN et WOLF. — Monocytes. Monocytoses. Leucémies à monocytes. (*P. M.*, 1927, 1, 145.)
- (179) MERWE. — Bone Marrow Studies in the Clinic. (*F.H.*, 55, 1936, 218.)
- (180) MIDY. — Le Conjonctif histiocytaire (Système réticulo-endothélial). (Paris, 1936.)
- (181) MINKENHOF. — La réaction de Paul et Bunnell. (*Sang*, 9, 1935, 87.)
- (182) MINOT. — Purpura hemorrhagica with lymphocytosis. (*A.J. M.S.*, 192, 1936, 445.)
- (183) MONTORO, FORTUN et CHEDIAK. — Anemia hemolitica aguda por sulfanilamida en un enfermo de mononucleosis infecciosa. (*Vida Nueva*, 44, 1939, 333. Analyse in *Paris Méd.*, 30, 1940, 548.)
- (184) MOUSSOUS. — De la fièvre ganglionnaire. (*Rev. Mens. Mal. Enf.*, 1893, 241.)
- (185) MURRAY, WEBB et SWANN. — A disease of rabbit characterised by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus, bacterium monocytogenes. (*J. of Path. and Bact.*, 29, 1926, 407.)
- (186) NAEGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 5^e éd., 1931, p. 559 sqq.)
- (187) NELKEN. — Eine Angina mit lymphatischer Reaktion. (*Monatsschr. Kinderh.*, 31, 1926, 151.)
- (188) NORDENSON. — L'hématologie et la morphologie de la moelle osseuse dans la mononucléose infectieuse. (*Nord. Med. Tidssk.*, 14, 1937, 1297.)

- (188) NYFELDT. -- Etiologie de la mononucléose infectieuse. (*C.R. S.B.*, 101, 1929, 590.)
- (190) NYFELDT. — *F.H.*, 47, 1932, 1.
- (191) NYFELDT. — Etudes sur l'étiologie de la mononucléose infectieuse. (*U.F.L.*, 99, 1937, 866.)
- (192) NYFELDT. — Diagnostic différentiel entre la granulocytopénie maligne (agranulocytose) et la mononucléose infectieuse. (*U.F. L.*, 92, 1930, p. 352.)
- (193) ODDO. — (*Soc. de Méd. de Marseille*, 7 juin 1933.)
- (194) OTTO. — Beitrag zur Charakteristik der lymphatischen Anginen (Monozytenangina). (*M.M.W.*, 1935, p. 463.)
- (195) PAPONNET et GODAL. — Un cas sporadique d'angine lymphomonocytaire à forme éruptive. (*Bull. Soc. Méd. et Ph. Navales*, 76, 1936, 137.)
- (196) PAUL. — Infectious mononucleosis. (*Bull. New-York Ac. of Med.* 15, 1939, 43.)
- (197) PAUL et BUNNELL. — The presence of heterophil antibodies in infectious mononucleosis. (*A.J.M.S.*, 183, 1932, 90.)
- (198) PENATI. — Osservazioni e considerazioni sulla linfomonocitosi adenopatica infettiva. (*Min. Med.*, 25, 1934, 1, 414.)
- (199) PENATI et MOMIGLIANO. — Ematologia ed istologi-patologica della mononucleosi infettiva del coniglio, etc... (*Haematologica*, 1934.)
- (200) PFEIFFER. — Drüsenfieber. (*J.K.*, 29, 1889, 257.)
- (201) PHILIBERT et REMY-NÉRIS. — Angine à monocytes. (*Rev. Path. Comp.*, 1935.)
- (202) PIETZONKA. — Meningitis serosa bei pfeifferschem Drüsenfieber. (*D.M.W.*, 1939, n° 35.)
- (203) POUMAILLOUX. — Adénolymphoïdite aiguë bénigne; angine à monocytes. (*Encycl. Méd.-Chir.*, article 13.028.)
- (204) PRATT. — The pathology of glandular fever. (*Lancet*, 1931, 2, 794.)
- (205) PRUEN, KIRKLAND. — Epidemic cervical adenitis with cardiac complications. (*B.M.J.*, 1914, 1, 416.)
- (206) QUATTRIN. — *Riv. di Clin. Med.*, 40, 170, 1939.

- (207) RADFORD et ROLLESTON. — Two cases of glandular fever simulating typhus. (*Lancet*, 1930, 2, 18.)
- (208) RAILLIET, GINSBOURG et JEANSON. — Angine grave à monocytes. (*S.M.H.*, 1934, 1602.)
- (209) RAMOND (L.). — Angine à monocytes. (*P.M.*, 1931, p. 683.)
- (210) RAVAUT, BOULIN et RABEAU. — Etude sur la « poradénolymphite ». (*Ann. Derm. et Syph.*, 1924, p. 463.)
- (211) REZZESI. — Le infezione di Bact. Monocytogenes e il problema del Monocito. (*Haemat. Archivio*, 1933, fasc. III-V.)
- (212) ROHDENBURG. — Pathological conditions associated with the presence of fusiform bacilli and spirilli. (*Proc. New-York Phys. Soc.*, 24, 1924, 177.)
- (213) ROSENTHAL. — (In *E. Libman Anniversary Volume*, New-York, 1932.)
- (214) ROSENTHAL et WENKEBACH. — Die Bedeutung der heterophilen Antikörperreaktion für die Diagnose der infektiösen Mononukleose. (*Klin. Woch.*, 12, 1933, 499.)
- (215) ROUSSEAU ST-PHILIPPE. — De quelques effets indirects et peu connus de la grippe sur la région du cou chez l'enfant. (*Bull. Ac. Méd.*, 1926, 391.)
- (216) ROUX. — Contribution à l'étude des angines à monocytes (séro-réaction de Paul et Bunnell). (*Thèse Paris*, 1939.)
- (217) RUEDEBECK. — La réaction de Bunnell dans la mononuclease infectieuse. (*Nord. Med. Tidssk.*, 12, 1936, 1550.)
- (218) RUSSELL. — Acute Leukemia and Mononucleosis. (*J.A.M.A.*, 82, 1924, 1641.)
- (219) SABIN. — Studies of human blood cells. (*Bull. Johns Hopk. Hosp.*, sept. 1923, p. 277.)
- (220) SABRAZÈS et SARIC. — Angines lympho-monocytaires. (*Biol. Méd.*, 28, 1938, 334.)
- (221) SABRAZÈS et SARIC — Angines lympho-monocytaires, etc... (Paris, 1935.)
- (222) SADUSK. — Temporarily positive Kahn and W. R. in infectious mononucleosis. (*J.A.M.A.*, 112, 1939, 1682.)
- (223) SAPHIR. — The W. R. in infectious mononucleosis. (*Am. J. of Clin. Path.*, 14, 1935, 306.)

- (224) SCHEER. — Eine Epidemie des pfeifferschen Drüsenfiebers. (*Monatsschr. f. Kinderh.*, 48, 1930, 58.)
- (225) SCHERR. — Das Blutbild beim Drüsenfieber. (*ibidem*, 52, 1932, 392.)
- (226) SCHITTENHELM. — *Die Krankheiten des Blutes*, etc... (II, 1925, p. 540.)
- (227) SCHLEISSNER. — Adenoiditis acuta. Ein Beitrag zur Lehre vom Drüsenfieber. (*W.K.W.*, 1911, 310.)
- (228) SCHMEREL. — Weitere Untersuchungen zur Aetiologie der Anginen mit mononukleärer Reaktion. (*Med. Klin.*, 28, 1932, 969.)
- (229) SCHMIDHEINY (M.-L.). — Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. (*S.M.W.*; 8, 1927, 241.)
- (230) SCHMIDT et NYFELDT. — Ueber Mononucleosis infectiosa und Meningoencephalitis. (*Acta Oto-Laryngologica*, 26, 1938, 680.)
- (231) SCHULTZ. — Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. (Berlin, 1925.)
- (232) SCHULTZ. — Die lymphoidzellige Angina. (*Zeitschr. Aerztl. Fortb.*, 30, 1933, 102.)
- (233) SCHULTZ. — Die infektiöse Mononukleose und ähnliche Krankheitszustände als nosologisches Problem. (*Med. Klin.*, 1939, n° 47.)
- (234) SCHULTZ et MIRISCH. — Zur Frage der Anginen mit reaktiver Vermehrung lymphoider Zellen im Blut. (*Virch. Arch.*, 264, 1927, 760.)
- (235) SCHULTZ. — Eine Epidemie von pfeifferschem Drüsenfieber. (*M.M.W.*, 80, 2, 1933, 1809.)
- (236) SCHWARZ. — Das Drüsenfieber : Zweiter Teil. Hämatologie. (*Ergebn. der inn. Med. u. K.*, 43, 1932, 1.)
- (237) SCHWARZ. — Die lymphatische Reaktion. (*Ergebn. der allg. Path.*, 26, 1932.)
- (238) SIGON. — Mononucleosi infettiva di tipo leucemoide. (*Arch. per le Sc. Med.*, 58, 1934, 137.)
- (239) SMITH (W.). — Infectious mononucleosis. (*Med. J. of Australia*, 1926, p. 407.)
- (240) SNAPPER, RYKENS et TERWEN. — (*N.T.V.G.*, 1922, 1, 1168.)

- (241) SOHIER, LÉPINE et SAUTTER. — Recherches sur la transmission expérimentale de la mononucléose infectieuse au singe et à l'homme. (*Ann. Inst. Pasteur*, juillet 1940.)
- (242) SOHIER, PARNET et BERNIER. — Le diagnostic de la mononucléose infectieuse par le test d'agglutination. (*S.M.H.*, 1939, 846.)
- (243) SPITTULER et TERWEN. — Mononucleosis infectiosa. (*N.T.V.G.*, 80, 1936, 3347.)
- (244) SPRUNT. — Infectious mononucleosis (glandular fever). (*Internat. Clinics*, 3, 1933, 92.)
- (245) SPRUNT et EVANS. — Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections (infectious mononucleosis). (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 31, 1920, 410.)
- (246) STAHEL. — *Diagnostische Drüsenpunktion*. (Leipzig, 1939, p. 28.)
- (247) STANNUS et FINDLAY. — Monocytic angina (glandular fever) treated with M. et B. 693. Report of a case with experimental transmission. (*Lancet*, 1939, 2, 595. — Discussion ELLIS, *ibidem*, p. 713.)
- (248) STARCK (von). — Ueber das Drüsenfieber. (*J. K.* 31, 1890, 454.)
- (249) STAVRÉ-BEAUGHON (M^{me}). — A propos d'un cas de mononucléose infectieuse aiguë bénigne avec séro-diagnostic négatif. (*Thèse Paris*, 1939.)
- (250) STEINFELD et GOLDBERG. — Acute infectious mononucleosis. (*Med. J. and Record*, 73, 1926, 639.)
- (251) STEPANOFF. — Remarques sur le diagnostic et l'évolution sérologiques de la mononucléose infectieuse. (*Thèse Paris*, 1939.)
- (252) STEPP et WENDT. — Lymphatische Reaktion und Drüsenfieber. (*D.M.W.*, 56, 1930, 645.)
- (253) STROMBECK. — Mesenteric lymphadenitis. A clinical Study. (*Acta chirurgica Scandinavica*, supp. 20, 1932.)
- (254) STUART, BURGESS, LAWSON et WELLMANN. — Some cytologic and serologic aspects of infectious mononucleosis. (*Arch. Int. Med.*, 54, 1934, 199.)
- (255) STUART, GRIFFIN, FULTON, MAC DONALD et ANDERSON. — (*Arch. Int. Med.*, 1936, 209.)

- (256) SUCHER et SCHWARZ. — Lymphatische Reaktion und Encephalomeningitis. (*W.K.W.*, 49, 1936, 1417.)
- (257) TEMPLETON et SUTHERLAND. — The exantheme of acute mononucleosis. (*J.A.M.A.*, 113, 1939, 1215.)
- (258) THORNTON. — A case of glandular fever associated with erythema nodosum. (*B.M.J.*, 1900, 14.)
- (259) TIDY, WILLIAMS, MILLS, DOUTHWAITE. — Discussion of glandular fever. (*Proc. of the Roy. Soc. Med.*, 25, 1931-32, 155.)
- (260) TIDY. — Glandular fever and infectious mononucleosis. (*Lancet*, 1934, 2, 180 et 236.)
- (261) TIDY et DANIEL. — Glandular fever and infective mononucleosis. (*Lancet*, 1923, 2, 9.)
- (262) TIDY et MORLEY. — Glandular fever. (*B.M.J.*, 1921, p. 452.)
- (263) TISCHENDORF. — Ueber die Verwertbarkeit von Lymphknotenpunktaten zur Differentialdiagnose der Lymphdrüsenkrankungen. (*D.A.K.M.*, 183, 1939, 448.)
- (264) TRÉMOLIÈRES, LEREBoullet et DURET. — Mononucléose infectieuse à forme hépato-splénique. (*S.M.H.*, 1939, 690.)
- (265) TSAIKOWSKY. — Cité d'après KORSAKOFF.
- (266) TUEBK. — Septische Erkrankungen bei Verkümmernng des Granulozytensystems. (*W.K.W.*, 1907, 157.)
- (267) TURRIÈS. — Syndromes non classés à mononucléose avec évolution aiguë ou subaiguë. (*Gaz. Hôp.*, 100, 1927, pp. 1661 et 1701.)
- (268) TZANCK, DREYFUS et BESSIS. — Cytologie du ganglion lymphatique normal. (*Sang*, 14, 1940-41 (à paraître).)
- (269) ULRICH et BLEYER. — Acute lymphatic leucemia and infectious mononucleosis. (*J.A.M.A.*, 96, 1931, 191.)
- (270) USTVEDT. — Lymphocytic angina and its clinical picture. (*Acta Med. Scand.*, 26, 1928, 96.)
- (271) VAN DEN BERGHE et LIESSENS. — Transmission de la mononucléose infectieuse humaine, etc... (*C.R.S.B.*, 130, 1939, 279.)
- (272) VAN DEN BERGHE, LIESSENS et KOVACS. — *C.R.S.B.*, 131, 1939, 556.
- (273) VAN WESTRIENEN. — Lymphatische Reaktie na varicellen. (*N.T.V.G.*, 1928, p. 4015.)

- (274) VENATI et MOLFESE. — *Min. Med. A.*, 27, II, n° 50.
- (275) VOGL. — Zum Krankheitsbild der infektiösen Mononukleose. (W.K.W., 43, 1930, 720.)
- (276) WAITZ. — Intérêt diagnostique de la tendance plasmocytaire dans la mononukléose infectieuse. (*Sang*, 13, 1939, 131.)
- (277) WAITZ et HOERNER. — Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticulo-endothéliale. (*Sang*, 12, 1938, 801.)
- (278) WALZER. — Die Klassifikation der lymphoider Zellen bei lymphoidzellen Angina. (*F.H.*, 48, 1932, 145.)
- (279) WAWERSIG. — Ueber unspezifisch-positiven Ausfall der Luesreaktionen im Serum bei der Monozytenangina. (*Med. Klin.*, 1937, n° 32.)
- (280) WEBER. — Angina mit Lymphoidzellreaktion. (*D.M.W.*, 58, 1932, 1928.)
- (281) WEBER (Parkes). — Glandular fever and the W. R. (*B.M.J.*, 1930, 2, 194.)
- (282) WEBER et BODE. — Beiträge zum Drüsenfieber. (*M.M.W.*, 78, 2, 1931, 1598.)
- (283) WEIL (P.-E.) et ASCHKENASY. — Deux cas d'adénolymphoïdite aiguë avec lympho-monocytose. (*Sang*, 12, 1938, 888.)
- (284) WEST (Park). — An epidemic of glandular fever. (*Arch. of Ped.*, 13, 1896, 889.)
- (285) WILENSKI et HAHN. — (*Ann. Surgery*, 83, 1926, 812.)
- (286) WILLIAMS (D.). — A note of the glandular fever of childhood. (*Lancet*, 1897, I, 160.)
- (287) WILSON et CUNNINGHAM. — A consideration on the supravital method of studying blood in cases of mononuclear cell response. (*F.H.*, 38, 1929, 14.)
- (288) WISEMAN, DOAN et ERE. — A fundamental, reciprocal relationship between myeloid and lymphoid tissues. (*J.A.M.A.*, 106, 1936, 609.)
- (289) WISING. — Quelques expériences avec la réaction de Paul et Bunnell. (*Nord. Med. Tidssk.*, 14, 1937, 1125.)
- (290) WISING. — Some experiments with lymph gland material from cases of mononucleosis infectiosa. (*Acta Med. Scand.*, 98, 1939, 328.)

- (291) WITTS et WEBB. — The Monocytes of the rabbit in the bacterium monocytogenes infection : A study of their staining reactions and histogenesis. (*J. of Path. and Bact.*, 30, 1927, 687.)
- (292) WOLF. † Die Hanganatzu-Deichersche Probe beim lymphämoïde Drüsenfieber. (*D.M.W.*, 1937, p. 94.)
- (293) WORMS et LE MEE. — Rapport Congrès Français ORL., 1930.
- (294) ZIKOWSKY. Ueber Angina Plaut-Vincent. (*W.K.W.*, 1929, 1344.)

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

Étude clinique

CHAPITRE I. — Formes hépatiques, ictériques, spléniques	15
I. — L'ictère au début de la mononucléose infectieuse et les formes ictériques pures	15
Formes à début ganglionnaire	16
Formes à début ictérique	18
Ictère associé à d'autres manifestations viscérales	22
Forme ictérique pure	23
II. — Les formes hépatiques et hépato-spléniques. L'hépatomégalie dans la mononucléose infectieuse	26
Formes hépatiques	26
Formes hépato-spléniques	28
III. — Les formes spléniques et hémorragiques. Formes spléniques	29
Formes hémorragiques	31

CHAPITRE II. — Formes digestives	34
I. — La symptomatologie digestive au cours de la mononucléose infectieuse	34
II. — Formes intestinales et gastro-intestinales. •	35
Chez l'enfant	43
Chez le nourrisson	45
III. — Formes pouvant faire penser à l'appendi- cite	45
CHAPITRE III. — Manifestations viscérales et atypiques diverses	52
I. — Complications rénales et glandulaires	52
Complications rénales	52
Complications glandulaires	55
II. — Complications nerveuses	57
Méningites lymphocytaires	58
Méningo-encéphalite	64
Signes nerveux divers	66
III. — Signes cutanéomuqueux	67
Eruptions cutanées	67
Stomatite	70
Conjonctivite	70
Vulvo-vaginite	71
IV. — Complications circulatoires	71
V. — Complications respiratoires	73

CHAPITRE IV. — Formes sans localisation apparente.	79
I. — Les signes d'infection générale.	79
II. — Formes avec éruption roséolique	81
III. — Formes fébriles pures	81
CHAPITRE V. — Caractères généraux, diagnostic et traitement des formes viscérales	88
I. — Caractères communs aux diverses formes viscérales	88
Fréquence et circonstances étiologiques	88
Caractères cliniques	91
II. — Diagnostic	94
L'étape clinique	94
L'étape hématologique	96
L'étape sérologique	101
III. — Traitement	102

DEUXIÈME PARTIE

La mononucléose infectieuse et sa situation nosologique

CHAPITRE I. — Les diverses formes cliniques de la mononucléose infectieuse	105
--	-----

CHAPITRE II. — Les données hématologiques et anatomiques	110
I. — Les données hématologiques	110
Taux de la leucocytose	110
Granulocytes	111
Mononucléose	113
Lymphocytes anormaux ou monocytes?	117
Mononucléose infectieuse et genèse des monocytes	125
Caractères des cellules anormales de la mononucléose infectieuse	128
Age des éléments; leur fragilité	131
Evolution générale de la formule leucocytaire et différents types de formule	133
Hématies, plaquettes	135
II. — Les données anatomiques	135
Ponction des organes hématopoiétiques	135
Examens histologiques	138
Aperçu général des résultats hématologiques et anatomiques	142
CHAPITRE III. — Les données sérologiques et expérimentales	144
I. — Les données sérologiques. La réaction de Paul et Bunnell	144
Définition et signification	144
La réaction de Paul et Bunnell en clinique.	148
Autres faits sérologiques	152
II. — Les résultats bactériologiques et les recherches expérimentales	153

Résultats négatifs ou dépourvus de signification étiologique	153
Transmission expérimentale de la mononucléose infectieuse	154
Mononucléose infectieuse et listerellae	157

CHAPITRE IV. — Conclusion nosologique et aperçu pathogénique

161

I. — La mononucléose infectieuse, maladie autonome

161

Fièvre ganglionnaire, angine à monocytes et mononucléose infectieuse

161

Étiologie de la mononucléose infectieuse

166

Rapports avec diverses maladies cliniquement ou hématologiquement voisines

169

II. — Aperçu pathogénique

172

Vue générale de la mononucléose infectieuse.

172

Pathogénie des formes viscérales

176

CONCLUSIONS

179

BIBLIOGRAPHIE

183

